

**UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS 5
FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES**

Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR

Discipline : Sciences de la Vie et de la Matière, Droit, Santé, Ethique médicale

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 2006 par
Ingrid BEISO-TALBOT ép. CALLIES

Titre :

**LES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS DANS LE CADRE DE LA
RECHERCHE : QUELS ENJEUX ETHIQUES POUR L'ADAPTATION DES
NORMES AUX PRATIQUES ?**

Directeur de Thèse
Docteur Grégoire Moutel

JURY :

Monsieur le Professeur Christian Hervé – Paris	Président
Monsieur le Professeur François Lemaire – Paris	Rapporteur
Madame le Docteur Anne-Marie Duguet – Toulouse	Rapporteur
Monsieur le Professeur Josué Feingold – Paris	Examineur

Invités :

Madame le Docteur Brigitte Bazin – Paris	Examineur
Madame Jeanne-Hélène di Donato – Toulouse	Examineur

« Considérant que les progrès des sciences médicales et biologiques, en particulier les avancées réalisées grâce à la recherche biomédicale, y compris la recherche basée sur des matériels biologiques ayant fait l'objet d'un don dans un esprit de solidarité, contribuent à sauver des vies et à en améliorer la qualité » Comité des Ministres du Conseil de l'Europe

Résumé

Les échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche : quels enjeux éthiques pour l'adaptation des normes aux pratiques ?

Les échantillons biologiques humains peuvent être recueillis en application de divers cadres juridiques et peuvent, dans certains cas, être utilisés ou réutilisés dans le cadre de la recherche. Nous étudions ces différents cadres afin de dégager les enjeux éthiques liés à la protection de la personne et plus particulièrement à la question de son information et de son consentement au moment du prélèvement mais également au cours de la recherche et à l'issue de celle-ci. Ceci pose la question essentielle du retour des résultats aux personnes dont sont issus les échantillons. Ceci pose également la question du rôle des tiers dans les prises de décision, y compris dans le cadre de la recherche, ainsi que de la pérennité sur le long terme du lien entre les échantillons et la personne dont ils sont issus. Ceci pose enfin la question du statut particulier des échantillons issus d'embryons et de fœtus humains.

Nous avons analysé le contexte juridique puis avons évalué la pratique de l'obtention des échantillons biologiques humains à visée de recherche.

Les résultats de notre analyse montrent que le nouveau cadre légal et réglementaire n'est pas toujours en adéquation avec les pratiques et laisse ouvertes certaines questions.

La gestion des échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche doit être accompagnée par des recommandations.

Liste des articles présentés dans le cadre de cette thèse

Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C.

Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France.

Presse Med. 2003 Jun 7;32(20):917-8.

Callies I, Joffrin A.

L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche

Le Courrier de l'éthique médicale, N°2-3, vol. 3, avril-septembre 2003.

Callies I.

La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments.

Dalloz, dans le cadre du 3ème séminaire d'experts de l'IIREB, décembre 2003.

Callies I.

L'accès aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine : analyse des limites du rôle du droit positif français et du projet de loi relatif à la bioéthique par rapport à la réalité des pratiques de recherche.

Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003.

Moutel G, Duchange N, Sharara L, de Montgolfier S, Callies I, Leport C, Hervé C.

Résultats d'essais de recherche biomédicale : réflexion éthique sur le quoi, comment et quand communiquer.

Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003.

Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Graser M, Jardé O, Herve C.

La personne de confiance : nouvel outil de la relation médecin patient.

Presse Med. 2004 Nov 20;33(20):1465-8.

Callies I.

La constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains dans un but scientifique : présentation et questionnements.

Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.

Duchange N, Moutel G, Noël V, Callies I, Pelletier V, Hervé C, Leport C. et le groupe d'étude APROCO

De la constitution des collections d'échantillons humains au retour des résultats : quel partenariat avec les participants ?

Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.

Manaouil C, Montpellier D, Callies I, Moutel G, Graser M, Jardé O, Hervé C.

Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique, conciliation de deux intérêts.

Editions Hospitalières. Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.

Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.

Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique.

Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.

Fauriel I, Moutel G, Duchange N, Callies I, Francois I, Huriet C, Hervé C.

Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees.

Regul Toxicol Pharmacol. 2004 Dec;40(3):312-8.

Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve C.

Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) français.

Thérapie. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.

Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Jardé O, Hervé C.

La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques

Ethique et Santé 2005 ; 2/ 191-198

Moutel G, Duchange N, Raffi F, Sharara LI, Theodorou I, Noel V, de Montgolfier S, Callies I, Bricaire F, Hervé C, Leport C, et le groupe d'étude APROCO-COPILOTE

Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients.

Eur J Hum Genet. 2005 Sep;13(9):1055-62.

de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Callies I, Sharara L, Beaumont C, Feingold J, Hervé C.

Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees.

Eur J Med Genet. 2006 Mar-Apr;49(2):159-67.

Callies I, Hervé C.

Le cadre normatif français de l'utilisation dans la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesse.

Dalloz, IIREB 2006.

Résumé	3
Liste des articles présentés dans le cadre de cette thèse	4
Introduction	11
I. Approche et méthodologie	14
A. Analyse de la logique juridique, ses ambitions, ses avantages et ses incohérences : étude bibliographique	14
B. Analyse de la logique scientifique, ses ambitions, ses avantages et ses incohérences par une collaboration avec les équipes de recherches et les responsables de collections.....	16
II. Le corps humain et la personne	19
A. Deux notions synonymes ?	19
B. De l'être humain à la personne	20
C. Les conséquences de la dichotomie entre personne et être humain dans le domaine de la recherche	22
III. Le corps humain de la personne et le respect qui lui est dû	23
A. L'accès au corps humain	23
1. Le principe de l'inviolabilité du corps humain	23
2. L'accès au corps humain : les dérogations admises	24
a) L'accès au corps des personnes vivantes	24
(1) Le consentement à l'accès au corps	25
(a) Le principe d'un consentement libre, éclairé, révocable à tout moment mais dont la forme est libre	25
(b) L'exception : l'exigence d'un écrit	25
(2) La finalité justifiant l'accès au corps humain.....	26
(a) La nécessité médicale pour la personne	26
(b) L'intérêt thérapeutique d'autrui	27
(3) Le cas particulier de l'accès aux embryons et aux fœtus humains.....	28
(a) L'absence de définition légale de l'embryon et du fœtus	28
(b) Un débat dont les termes sont faussés sur les cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine	29
(c) Le droit français concernant les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et fœtales humaines.....	32
(i) Les recherches sur les embryons surnuméraires	33
(ii) Les recherches sur les cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesse	36
(a) Le contexte.....	36
(b) L'interruption volontaire de grossesse	36
(i) Les conditions légales pour qu'une interruption volontaire de grossesse n'ayant pas de motif médical soit licite	37
(ii) Le cas particulier de l'interruption de grossesse pratiquée pour motif médical	38
b) L'accès au corps des personnes décédées	39
B. Les autres principes applicables au corps humain, à ses éléments et à ses produits....	41
1. La gratuité des dons, corollaire du principe de non-patrimonialité.....	41
2. L'anonymat du don	42
3. L'interdiction de la publicité en faveur du don	42

4.	L'application des règles de sécurité sanitaire.....	42
5.	L'introduction par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique de la notion de biovigilance	43
IV.	Du corps humain aux échantillons biologiques humains : l'obtention d'échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche.....	43
A.	Un principe essentiel : la nécessité d'un consentement au prélèvement d'éléments du corps humain et à la collecte de ses produits	43
1.	La nécessité du consentement et les interdictions des prélèvements liés à l'incapacité à consentir.....	43
2.	Les cas dans lesquels l'écrit est exigé	44
3.	Les cas dans lesquels des conditions spécifiques sont ajoutées par la loi.....	44
a)	Le prélèvement, la conservation et l'utilisation dans le cadre de la recherche scientifique ou à visée thérapeutique des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'une interruption volontaire de grossesse.....	44
b)	Les prélèvements de sang et de ses composants réalisés dans une finalité directe de constitution de collection d'échantillons biologiques humains.....	47
4.	Le cas particulier de l'examen des caractéristiques génétiques	48
B.	L'obtention d'échantillons biologiques humains à visée directe de recherche	51
1.	Le cadre relatif à la recherche biomédicale.....	51
a)	Présentation du cadre légal français relatif à la recherche biomédicale.....	51
(1)	Le champ d'application du cadre légal applicable aux recherches biomédicales.....	53
(2)	La procédure énoncée par le cadre légal applicable aux recherches biomédicales.....	55
b)	Le cadre applicable aux échantillons biologiques humains prélevés dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale.....	58
2.	Le cas particulier du sang : une nouvelle exception prévue par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004	60
C.	La requalification du matériel biologique humain en vue d'une utilisation dans le cadre de la recherche	64
1.	Les différents cas visés.....	64
a)	La requalification du soin vers la recherche.....	64
b)	La requalification de la recherche vers la recherche	66
2.	Le régime applicable	67
a)	Le cadre légal français.....	67
b)	Un nouveau cadre qui soulève de nombreuses questions	68
(1)	L'information de la personne	68
(2)	La preuve de la non-opposition	69
c)	Autres normes et recommandations	70
D.	Les Comités de protection des personnes : des comités d'éthique de la recherche ? ..	72
E.	Les données associées aux échantillons	76
1.	Les dispositions de la loi « cnil » relative à l'informatique et aux libertés.....	76
2.	Le cas particulier du matériel biologique et des données rendus anonymes de façon irréversible.....	83
F.	La communication avec la personne à l'origine des échantillons	84
V.	Les obligations déclaratives et de demande d'autorisation liées à la préparation, la conservation ou à l'utilisation d'échantillons biologiques humains	86
A.	Hors du cadre des recherches biomédicales	86
1.	Les obligations déclaratives ou de demande d'autorisation.....	86
a)	Les activités visées	86

b) Le matériel biologique humain visé	87
c) Les visées scientifiques visées	87
d) Le régime de déclaration préalable	88
e) Le régime de l'autorisation	89
2. Les nouvelles missions des comités de protection des personnes concernant les échantillons biologiques humains hors du cadre de la recherche biomédicale	89
B. Dans le cadre des recherches biomédicales.....	91
Conclusion.....	94
Références bibliographiques (par type de source et ordre d'apparition dans le texte).....	97
VI. Articles de la thèse	104
1. L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche.....	105
2. La personne de confiance : principes généraux et implications dans la pratique médicale au quotidien.....	108
3. La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques	128
4. L'accès aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine : analyse des limites du rôle du droit positif français et projet de loi relatif à la bioéthique par rapport à la réalité des pratiques de la recherche	137
5. Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique : conciliation de deux intérêts.....	148
6. L'utilisation dans le cadre de la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesses : concepts et cadre normatif	156
7. Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche	170
8. La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments	188
9. Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees	214
10. Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB)	222
11. Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees	230
12. La constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains dans un but scientifique : présentation et questionnements	240
13. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale : nouvelles obligations et interrogations en France	248
14. Résultats d'essais de recherche biomédicale : réflexion éthique sur le quoi, comment et quand communiquer	256
15. Résultats de la recherche biomédicale : réflexions éthiques sur le quoi, quand et comment communiquer	260
16. Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients	272
ANNEXES	284
ANNEXE 1 CODE DE LA SANTE PUBLIQUE : TITRE IV « TISSUS, CELLULES, PRODUITS DU CORPS HUMAIN ET LEURS DERIVES » DU LIVRE II « DON ET UTILISATION DES ELEMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN »	285
ANNEXE 2 MODELES DE FORMULAIRES DE CONSENTEMENTS PROPOSES	294
Modèle de notice d'Information dans le cadre d'une recherche biomédicale.....	294

Remerciements

Mes premiers remerciements vont au docteur Grégoire Moutel, directeur de ce travail de thèse, avec lequel je travaille depuis cinq ans de manière très fructueuse, et au Professeur Christian Hervé que je ne remercierai jamais assez de m'avoir fait découvrir l'éthique et éclairée de ses conseils, toujours avisés.

Je remercie très vivement Madame Nathalie Duchange, chercheur en génétique. Nous avançons ensemble depuis notre DEA dans la meilleure entente possible vers une transdisciplinarité qui ne laisse pas de côté une profonde amitié.

Je remercie mes autres camarades du laboratoire d'éthique médicale, sans lesquels un tel travail serait impossible et en particulier, Sandrine de Montgolfier, Cécile Manaouil, Irène François, Marie-Laure Moutard, David Rodriguez-Arias, Lama Sharara.

Je remercie Anne-Laure Morin, avec laquelle nous discutons dans toutes les directions de toutes ces notions, ces discussions ayant créé notre amitié.

Je remercie vivement Bénédicte de Boischevalier, chargée de la mission éthique de l'Inserm, pour sa relecture attentive et ses conseils avisés.

Je remercie tout particulièrement Marie-Françoise Courteau, qui sait débloquent toutes les situations administratives difficiles avec bonne humeur et Danièle Deprez-Rius, sans lesquelles le laboratoire n'aurait certainement pas le même attrait.

Je remercie toute l'équipe de l'ANRS qui a supporté pendant deux ans mon obsession pour les échantillons biologiques, collections, banques et autres sujets un peu étranges et en particulier Sylvie Chantereau, Romain Jacquet, Jean Dormont, Patricia Bursachi, Marie-Josèphe Commo, Marcia Trumeau, Nadia Squalli, Séverine Blesson et Valérie Lemahieu-Montribot avec lesquels j'ai eu l'occasion d'en parler à maintes reprises.

Je remercie les organisatrices des congrès de droit médical de Toulouse, toujours enrichissants, tout particulièrement en rencontres.

Je remercie les membres de la Coordination des Promoteurs Institutionnels qui, là aussi, m'ont permis de suivre le dossier collections d'échantillons biologiques et de croire que l'on pouvait faire bouger des montagnes, à savoir, le législateur. J'y associe Marc Dupont, directeur juridique adjoint de l'AP-HP et Olivier Louvet, chargé de mission échantillons biologiques à l'AP-HP pour nos discussions fructueuses.

Je remercie les différents membres des comités de protection des personnes avec lesquels j'ai discuté de différents points abordés par ce travail et en particulier le docteur Elizabeth Frija-Orven et Madame Marie-Claude Feinstein.

Je remercie les experts de l'IIREB d'avoir soutenu avec bienveillance ce travail.

Ce travail a été mûri grâce à de nombreuses réunions et collaborations au cours des quatre dernières années. Je remercie chaleureusement toutes les équipes de recherche avec lesquelles j'ai travaillé, main dans la main, pour arriver à faire cohabiter harmonieusement les pratiques de recherche et les normes et tout particulièrement Cécile Jaeger, Anne-Laure Morin, les Professeurs Jean Faivre et Pierre-Laurent Puig, avec lesquels la réflexion s'est nourrie dans la durée.

Je remercie Virginie et Olivier Bonami qui ont amicalement supporté toutes mes questions de dernière minute concernant une thèse bien éloignée du domaine de la linguistique.

Je remercie également Hélène Pollard qui m'a soutenue dans le cadre du projet financé par le Genopole d'Evry.

Je remercie pour finir et de tout mon cœur mes deux filles, Joséphine et Zoé, sans lesquelles je ne serai jamais venue à l'éthique, ainsi que mon mari, Vincent, qui m'a toujours soutenue dans cette passion.

Ce travail a reçu le soutien du GIP Genopole d'Evry, de l'IIREB et de l'Inserm.

Ce travail a obtenu pour une partie le Prix 2004 de l'Association de recherche et de formation en droit médical.

Introduction

Depuis quelques dizaines d'années, du fait des progrès de la science et de la médecine, de plus en plus de recherches nécessitent l'utilisation d'éléments ou de produits issus du corps humain. Cette utilisation soulève de multiples questions.

La recherche sur les éléments et produits issus du corps humain

Le but de ce travail n'est pas l'étude des différentes actions pratiquées sur les échantillons biologiques humains dans le cadre de projets ou de protocoles de recherche.

Il y aurait de nombreux développements à faire sur ce sujet. Notamment, la loi ne définit pas une grande partie des termes utilisés. Ainsi, la loi parle de transformation sans définir ce terme alors que d'un point de vue biologique c'est une notion très précise. De la préparation des éléments à leur utilisation en passant par leur conservation, de multiples actes sont réalisés dans le cadre des recherches sur le matériel biologique humain. L'étude de ces actes ne fait pas partie de notre propos.

La protection de la personne dans le cadre de la recherche sur les échantillons qui en sont issus

Le présent travail s'est construit à l'aune de la protection de la personne dans le cadre de la recherche. A l'origine de chaque échantillon biologique humain, il y a une personne. Ceci peut paraître une évidence mais celle-ci est bien souvent perdue de vue une fois le matériel prélevé, préparé, transformé, stocké. Si l'échantillon biologique humain n'appartient à personne du fait de la non-patrimonialité des éléments et produits issus du corps humain, il n'en reste pas moins essentiel que la personne responsable de la recherche doit être garante du circuit emprunté par le matériel biologique humain et de son devenir.

Ce matériel est le plus souvent en outre associé à des données cliniques concernant, là aussi, une personne. La protection de ces données est très renforcée en France, tout particulièrement dans le domaine de la recherche.

Le statut des éléments et produits issus du corps humain

Si l'on remonte le fil de la recherche en amont, la première question qui se pose est de savoir ce qu'il en est du statut des éléments et produits du corps humain lorsqu'ils viennent à être détachés dudit corps.

Etant donné qu'il n'y a pas de catégorie intermédiaire entre les personnes et les choses, une fois les éléments et produits extraits du corps ils deviennent des choses.

Ce statut de chose ne « dérange » pas pour toute une série d'éléments et de produits : les larmes, la sueur, la salive, l'urine, les cheveux, les poils, les ongles, le lait maternel. Ainsi, le Code de la santé publique, tel qu'issu des lois de bioéthiques du 29 juillet 1994, prévoit d'exclure du régime applicable au don et à l'utilisation des éléments du corps humain : les cheveux, les ongles, les poils, les dents (liste fixée par décret en Conseil d'Etat). Il nous semble regrettable que cette liste ne contienne pas d'autres produits dont nous ne voyons pas la différence fondamentale avec ceux inclus dans la liste et qui, en terme de protection des personnes, ne nous semblent pas devoir nécessiter le même niveau de protection que les éléments et produits pour lesquels un accès invasif est nécessaire. C'est ainsi le cas des larmes, de la sueur, de la salive, de l'urine, des selles, du lait maternel.

Les textes du Code de la santé publique sont relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Toutefois la loi ne définit pas les notions d'éléments et de produits. Ceci pose un problème majeur car la distinction n'est pas claire.

La directive européenne n°2004-23 du 31 mars 2004¹ définit quant à elle les notions de cellules, tissus, organes ainsi que ce qu'elle entend par conservation et stockage.

Les textes détaillent les dispositions relatives au sang et à ses produits dérivés, au prélèvement d'organes, aux gamètes. Mais laissent par ailleurs de grandes zones d'ombre. Ce n'est pas le rôle en soi de la loi d'encadrer les pratiques dans les détails. La loi fixe le plus souvent un cadre très général qui est ensuite détaillé par des textes d'application, décrets, arrêtés, circulaires et complétée par des recommandations. Toutefois, dans le domaine qui nous intéresse, celui de la recherche sur les produits et éléments issus du corps humain, la loi est souvent lacunaire sur le plan général, tout en donnant de nombreux détails pratiques. En outre, il faut se reporter à de nombreuses parties différentes du Code de la santé publique pour appréhender des textes souvent difficiles à comprendre. Il en ressort une grande complexité. Il n'y a ainsi pas de statut unifié des éléments et produits issus du corps humain, mais plutôt plusieurs règles spéciales.

Les textes semblent parfois se refuser à aller au fond des problématiques.

La mutation des normes et leur confrontation aux pratiques

¹ Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JOUE n°L 102, 7 avril 2004.

Au cours de ce travail, le droit français a connu une profonde mutation dans les trois domaines concernés par notre sujet : les échantillons biologiques humains, la recherche biomédicale et la protection des données personnelles dans le cadre de la recherche. Nous avons ainsi pu suivre le processus d'élaboration de ces normes et en avons dégagé les enjeux éthiques dans le cadre de l'adaptation aux pratiques. Notre travail a consisté dans un premier temps à suivre l'évolution des normes afin de les rendre accessibles aux praticiens. Il a consisté dans un deuxième temps à s'adresser aux praticiens afin de comprendre leurs difficultés pratiques et à les aider à appréhender ces normes qu'ils sont censés connaître pour les appliquer. Le troisième temps de notre travail a consisté à dégager les problèmes ainsi soulevés par la confrontation des normes aux pratiques. Les enjeux éthiques sont ainsi mis en lumière.

Cette thèse est une thèse soutenue sur articles. Le corps du texte permet d'effectuer le lien entre les différents articles présentés. Nous n'apparaissions pas toujours en premier auteur dans ces articles. En effet, l'approche du laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de l'Université Paris 5 est une approche transdisciplinaire et notre travail a souvent consisté à contribuer de notre apport de juriste aux travaux d'autres praticiens.

Nous avons fait le choix d'une présentation renvoyant aux articles qui se trouvent reproduits en fin de thèse.

I. Approche et méthodologie

A. Analyse de la logique juridique, ses ambitions, ses avantages et ses incohérences : étude bibliographique

L'appréhension du monde de la recherche scientifique par un juriste n'est pas chose aisée. En effet, le juriste est formé à la lecture et à l'interprétation des textes mais n'est pas formé au monde de la recherche. En outre, s'agissant de textes légaux et réglementaires s'appliquant au monde médical et scientifique, le législateur lui-même n'appréhende pas toujours les situations dans leurs détails pratiques.

Nous avons débuté ce travail de thèse au moment de la discussion, qui a duré plusieurs mois et même plusieurs années concernant la première d'entre elles, de trois lois majeures dans le domaine de la recherche sur l'être humain, la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique², la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés³ et la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique⁴. Notre première approche méthodologique a consisté à faire un travail de suivi de ces textes, que nous avons publié au fur et à mesure de la discussion parlementaire sur le site internet du réseau Rodin : www.ethique.inserm.fr. Ce travail était essentiel d'une part à notre propre compréhension des changements législatifs discutés et d'autre part à la compréhension par d'autres, notamment des praticiens, des chercheurs, des associations de patients, de mécanismes qui souvent les dépassent. Ce travail a été cité par le Journal Le Monde. Le processus de l'élaboration des lois en France est très éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche, ainsi que nous le développons dans un de nos articles relatif à l'élaboration des lois en France⁵.

Nous avons ensuite eu l'opportunité de participer, au Ministère de la Recherche, aux réunions de discussion du décret concernant les collections d'échantillons biologiques humains, qui n'est toujours pas paru au moment où nous rédigeons. Il semblerait qu'il ne soit pas publié avant le début de l'année 2007. Nous avons également participé, au Ministère de la Santé, aux réunions concernant les embryons et les fœtus, qui ont notamment abouti à une modification

² JORF du 7 août 2004 page 14040 Et son rectificatif, au JORF n°276 du 27 novembre 2004, page 20151, important pour notre sujet s'agissant des collections, rectificatif qui a fait suite à un courrier que nous avons adressé signalant l'erreur.

³ JORF du 7 août 2004 page 14063.

⁴ JORF du 11 août 2004, p. 14277

⁵ Callies I, Joffrin A. L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche. Le Courrier de l'éthique médicale, N°2-3, vol. 3, avril-septembre 2003.

du projet de décret mentionné ci-dessus. Ces réunions nous ont permis de mieux appréhender la future réglementation. S'agissant toutefois de réunions confidentielles, nous ne nous référons qu'aux documents publiés par différentes voies.

- Callies I, Joffrin A.
L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche
Le Courrier de l'éthique médicale, N°2-3, vol. 3, avril-septembre 2003.

B. Analyse de la logique scientifique, ses ambitions, ses avantages et ses incohérences par une collaboration avec les équipes de recherches et les responsables de collections

Nous avons, dans un premier temps, élaboré un questionnaire à l'attention des chercheurs utilisant, conservant ou préparant des échantillons biologiques humains. Notre but était de mieux comprendre tout le processus entourant l'utilisation des éléments et produits du corps humain et d'évaluer les enjeux médicaux, juridiques et éthiques de chaque situation, en précisant les concepts de manière à ce que médecins, chercheurs et juristes se comprennent mieux.

Nous avons testé ce questionnaire par le biais d'entretiens avec différents chercheurs, de structures publiques ou privées. Il est ressorti de ces entretiens que cette approche méthodologique devait être abandonnée. En effet, il nous est apparu tout d'abord que les chercheurs répondaient parfois de manière totalement erronée à une question et qu'après demande de confirmation de notre part, en contactant une tierce personne, ils réalisaient leur erreur. Nous avons ainsi réalisé que si ces mêmes chercheurs remplissaient un questionnaire hors du cadre d'un entretien, leur erreur ne serait pas rectifiée et nos résultats erronés. Ces erreurs étaient dues à une mauvaise compréhension des normes. Ainsi, une erreur constante concernait l'acquisition des éléments. A la question « Est-ce que vous achetez ces éléments ou produits ou est-ce qu'ils vous sont donnés ? », les chercheurs répondaient que les éléments ou produits issus du corps humain leur étaient donnés. Cette réponse leur était suggérée par le principe de non-patrimonialité des éléments et produits issus du corps humain. Or après vérification effectuée sur notre suggestion ils découvraient que leur organisme procédait en fait à l'acquisition à titre onéreux de ces éléments et produits dont le transfert, la préparation, la conservation, générant des coûts, leur étaient facturés.

En outre, nous avons également réalisé que les normes concernant la recherche étaient très mal connues ou comprises des chercheurs.

L'enquête LEGIBIO⁶ a montré qu'à la question posée aux chercheurs de savoir s'il leur arrive de ne pas savoir si leur recherche entre dans le cadre d'une loi, près de la moitié des chercheurs ont déclaré avoir été dans cette incertitude. Il est ajouté que ces interrogations concernent souvent les analyses de prélèvements biologiques : « *recherche sur les*

⁶ Enquête LEGIBIO, PHRC n°98-54, in A-M Duguet et H. Bocquet, L'implication de la législation française dans les recherches biomédicales, Le vécu des chercheurs (enquête LEGIBIO) et les perspectives dans la modification de la loi, Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003, p 127.

échantillons stockés anonymes, recherche sur des prélèvements biologiques prélevés pour un autre motif, banques d'échantillons, études biologiques associées aux projets cliniques, prélèvements supplémentaires pour la recherche, utilisation de produits humains prélevés à des fins diagnostiques ».

Ceci pose un problème majeur. La loi, afin d'être appliquée par ceux dont elle vise les pratiques et être de ce fait, efficace, doit être connue et comprise de ceux-ci.

Il nous a donc semblé impératif d'adapter une nouvelle approche méthodologique. Cette approche a consisté à travailler en collaboration avec différentes équipes de recherche. Nous avons ainsi rencontré des équipes qui souhaitent utiliser des éléments et/ou produits du corps humain dans le cadre de la recherche.

Ces équipes nous ont exposé leur projet.

Nous leur avons exposé les normes applicables ainsi que les modifications législatives à venir puis telles que votées.

Nous avons ensuite discuté ensemble des problèmes pratiques que les normes leur posent.

Nous avons soulevé les problématiques éthiques et élaboré en commun la procédure et les documents (formulaire de consentement, notice d'information...).

Nous avons ainsi élaboré avec chaque équipe la liste des problèmes rencontrés et les avons guidées dans la marche à suivre, dans la recherche de solutions juridiquement correctes. Cette approche nous a permis de dégager en ce qui nous concerne les difficultés de compréhension et d'adaptation aux pratiques des textes. Il s'agit ainsi d'une méthode consistant en l'étude des pratiques dans le cadre de réunion avec des équipes de recherche et des responsables de collections d'échantillons biologiques humains.

Les équipes avec lesquelles nous avons pu utiliser cette approche sont les suivantes :

- Equipe d'Alain Fischer à l'hôpital Necker. La personne responsable du projet est Isabelle André-Schmutz
- Equipe de Jean Faivre au CHU de Dijon et de Pierre-Laurent Puig à l'Inserm et à l'Hôpital Européen Georges Pompidou de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- Equipes de Catherine Leport et Ioannis Theodorou de l'Inserm, de l'AP-HP et autres dans le cadre d'une promotion de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)
- Banque des tissus pour la recherche de l'Association française contre les myopathies (AFM)

- Equipe de Michel Viville au CHU de Strasbourg

Les types d'échantillons que nous avons pu ainsi aborder sont les suivants :

- Sang du cordon ombilical d'enfants non malades (équipes d'Alain Fischer à Necker et laboratoire de Généthon à Evry)
- Tumeurs de la sphère colorectale (équipes de Jean Faivre à Dijon et de Pierre Laurent-Puig à l'Inserm et à l'HEGP)
- Sang de patients HIV positifs (cohorte Aproco/Copilot, équipes de Catherine Leport et Ioannis Theodorou, Inserm, APHP et autres)
- Différents tissus de personnes malades ou non : collections réalisées en vue de la cession (banque des tissus pour la recherche de l'AFM)
- Utilisation des tissus fœtaux (groupe de travail de l'AFM)
- Utilisation du placenta suite à des accouchements, IVG ou IMG (équipe de Michel Viville à Strasbourg)
- Lymphomes associés à l'hépatite B (Olivier Hermine à Necker et Caroline Besson au Kremlin-Bicêtre)

Nous proposons en annexe des modèles de formulaires de consentement que nous avons élaborés, en collaboration avec les équipes de recherche.

II. Le corps humain et la personne

Les échantillons biologiques humains utilisés dans le cadre de la recherche ont nécessairement pour origine un être humain. Cet être humain peut être une personne née ou une personne en gestation. S'agissant de la personne née, l'accès à son corps a été un préalable nécessaire à l'obtention du matériel biologique.

Les chercheurs qui travaillent sur ce matériel perdent parfois de vue la personne dont il a été issu. Toutefois cet accès au corps a été indispensable et doit répondre à certaines conditions et exigences, aussi bien d'un point de vue juridique que d'un point de vue éthique. En particulier, le consentement de la personne à l'accès à son corps est un des principes de base de l'atteinte légitime au corps humain.

Nous étudions ici les notions de corps humain et de personne.

A. Deux notions synonymes ?

L'évolution des sciences et de la médecine à la fin du siècle dernier a fait que le corps humain a pris une perspective qu'il n'avait pas nécessairement avant.

Le corps entier a été défini comme la « *partie matérielle d'un être animé* »⁷. Il s'agirait de « *ce qui fait l'existence matérielle d'un homme ou d'un animal, vivant ou mort* »⁸.

Mais traditionnellement, le corps n'est pas une chose et la volonté n'apparaît d'ailleurs que comme liée à un corps. Le doyen Carbonnier a ainsi pu écrire qu'il n'était pas « *déraisonnable de poser en principe que le corps humain fait la personne* »⁹. C'est ainsi que le corps humain est identifié à la personne et que les éléments et produits du corps demeurent une composante de ce dernier tant qu'ils y sont incorporés.

Le Code civil consacre un chapitre entier au respect du corps humain, intitulé « *Du respect du corps humain* ». Il s'agit du chapitre II du Livre Ier Des personnes. Tous les articles de ce chapitre ont été insérés par la loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain¹⁰, qui a ainsi créé un dispositif de protection du corps humain. Le Code civil de 1804 ne contenait pas ces dispositions relatives au corps humain. Dans sa version actuelle, le corps est donc appréhendé sous la catégorie des personnes.

Il est toutefois surprenant de constater que le premier article de ce chapitre ne traite pas directement du corps humain, mais de la personne et de l'être humain.

⁷ Larousse classique.

⁸ Littré.

⁹ J. Carbonnier, Les Personnes, éd. PUF, 1992, p. 17.

¹⁰ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 art. 1 I, II, art. 2 JORF du 30 juillet 1994, p. 11056.

Le premier article de ce chapitre, l'article 16, dispose en effet que « *La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ». C'est par cet article qu'on voit à quel point le législateur français a entendu lier le corps humain à la personne. Toutefois, et nous y reviendrons dans notre exposé, le législateur n'a pas souhaité définir le « *commencement de la vie* », ce qui pose de nombreuses questions sur un plan juridique mais également éthique. Cet article pose en effet le principe du respect de l'être humain dès le commencement de sa vie alors que la personnalité ne s'acquiert pas nécessairement au même moment.

B. De l'être humain à la personne

L'article 16 du Code Civil énonce, comme nous l'avons vu, que « *La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ».

Aucun texte législatif ou réglementaire français ne donne de définition de la notion de personne et du lien entre personne et être humain. L'être humain est-il nécessairement une personne ? Le moment du commencement de la vie de l'être humain est-il le même que le moment du commencement de la vie d'une personne ?

De la réponse à ces interrogations découle la réponse à une interrogation centrale à notre propos qui est celle de savoir si la protection de la personne recouvre la protection de l'être humain.

Des textes législatifs épars ainsi que des décisions jurisprudentielles apportent un éclairage indirect à ces interrogations essentielles.

La loi dite Veil du 17 janvier 1975¹¹ disposait en son article 1 que « *La loi garantit le respect de tout être humain dès le commencement de la vie* » en ajoutant « *il ne peut être porté atteinte à ce principe qu'en cas de nécessité et selon les conditions définies par la présente loi* ». Cette loi, on l'oublie souvent, n'a pas dépénalisé formellement les interruptions volontaires de grossesse, mais est venue les autoriser sous certaines conditions. Concernant notre propos, l'être humain visé par cet article est l'embryon ou le fœtus. Le respect de l'embryon et du fœtus humain dès le commencement de la vie, dès la conception, est donc garanti par la loi, cette garantie pouvant connaître des exceptions.

¹¹ Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse, Journal officiel Lois et Décrets du 18 janvier 1975

C'est ainsi que s'agissant de la compatibilité de la destruction d'embryons avec le principe de respect de l'être humain dès le commencement de la vie dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, le Conseil constitutionnel se retranche derrière la volonté du législateur qui « *a estimé que le principe du respect de tout être humain dès le commencement de sa vie ne leur était pas applicable* ». ¹²

Mais cet être humain est-il nécessairement une personne humaine ?

Lors de la promulgation de la loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception adoptée le 30 mai 2001, dont le projet émanait de Ségolène Royal, le Conseil constitutionnel a rendu une décision ¹³ sur la base d'une saisine au motif notamment que la loi porterait atteinte, selon les requérants, « *au principe du respect de tout être humain dès le commencement de sa vie dès lors que la loi autorise l'interruption du développement d'un être humain ayant accédé au stade du fœtus, lequel constitue une personne humaine en puissance* ». Le Conseil constitutionnel n'a pas retenu l'argument mais nous retenons que si l'embryon et le fœtus, êtres humains, sont potentiellement des personnes humaines, ils ne sont pas, au stade de la grossesse, des personnes.

Dans le même sens, l'article 318 du code civil dispose que « *Aucune action n'est reçue quant à la filiation d'un enfant qui n'est pas né viable* », et l'article 725 du Code Civil, que « *Pour succéder, il faut exister à l'instant de l'ouverture de la succession ou, ayant déjà été conçu, naître viable* » et qu'en application de l'article 906 du même code, « *Pour être capable de recevoir entre vifs, il suffit d'être conçu au moment de la donation.*

Pour être capable de recevoir par testament, il suffit d'être conçu à l'époque du décès du testateur.

Néanmoins, la donation ou le testament n'auront leur effet qu'autant que l'enfant sera né viable ».

En outre, la Cour de cassation a confirmé récemment ¹⁴ sa jurisprudence relative à l'absence de qualification d'homicide involontaire sur un fœtus, énonçant que « *le principe de légalité des délits et des peines, qui impose une interprétation stricte de la loi pénale, s'oppose à ce*

¹² Conseil constitutionnel, décision n°94-344 DC, Loi relative au respect du corps humain et loi relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, Journal Officiel du 29 juillet 1994, p. 11024

¹³ Conseil constitutionnel, décision n°2001-446 DC, Loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, Journal officiel du 7 juillet 2001, P. 10828

¹⁴ C. Cass. Crim. arrêt n° 3559 du 25 juin 2002.

que l'incrimination d'homicide involontaire s'applique au cas de l'enfant qui n'est pas né vivant ».

Auparavant, la Cour d'appel de Lyon¹⁵ avait relevé que la loi consacre le principe du respect de tout être humain dès le commencement de la vie, sans qu'il soit exigé que l'enfant naisse viable, du moment qu'il était en vie lors de l'atteinte qui lui est portée. Mais cet arrêt a été cassé par la Cour de cassation.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a, quant à lui, retenu la formule de « personne humaine potentielle » pour qualifier l'être humain avant la naissance¹⁶.

Nous en concluons, que l'embryon et le fœtus humains sont des êtres humains dont le respect est garanti par la loi dès la conception, mais qui ne deviennent des personnes qu'une fois nés viables.

C. Les conséquences de la dichotomie entre personne et être humain dans le domaine de la recherche

La dichotomie existant en droit français entre personne et être humain soulève à notre avis de nombreuses questions.

La question de la recherche sur l'embryon in vitro n'est pas abordée par le dispositif légal issu de la loi Huriet-Sérusclat¹⁷, y compris suite à sa modification récente par la loi relative à la politique de santé publique¹⁸. En effet, le dispositif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ne vise que l'embryon in utero, par le biais des recherches sur les femmes enceintes¹⁹.

Il est probable que la volonté du législateur de 1988 ait été d'exclure les recherches sur l'embryon in vitro du champ d'application de la loi.

Toutefois, le dispositif protecteur s'applique aux recherches pratiquées sur « l'être humain ». Or en 1994²⁰, le législateur est venu rétablir l'article 16 du Code civil aux termes duquel « *La loi (...) garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ».

¹⁵ Cour d'appel de Lyon, arrêt du 13 mars 1997, cassé par un arrêt de la chambre criminelle de la Cour de cassation du 30 juin 1999, D. Vigneau, Dalloz 1999, jurisprudence, p. 710.

¹⁶ CCNE, avis n°1 du 22 mai 1984 sur les prélèvements de tissus d'embryons ou de fœtus humains morts à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, avis n°8 du 15 décembre 1986 relatif aux recherches sur les embryons humains in vitro.

¹⁷ Loi n° 88-1188 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

¹⁸ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF du 11 août 2004, p. 14277.

¹⁹ Code de la santé publique, article L 1121-4.

²⁰ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. JORF du 30 juillet 1994, P. 11056.

En outre, lors de la présentation devant de Sénat²¹ du projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale, relatif à la bioéthique, Jean-François Mattéi, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées indiquait au sujet de la recherche sur l'embryon humain que le gouvernement prenait pour fondement essentiel cet article 16, ajoutant que des atteintes (actuellement l'interruption de grossesse et le diagnostic préimplantatoire) ne peuvent être portées à ce principe qu'à condition qu'elles soient nécessaires à la sauvegarde de principes jugés également essentiels.

Dans cette conception du respect dû à l'être humain dès sa conception, il serait donc logique de penser que le dispositif relatif aux recherches pratiquées sur l'être humain lui soit applicable.

La loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 conserve le terme « être humain », incluant ainsi l'embryon alors même que le dispositif qui en est issu est impossible à mettre en œuvre dans le cadre particulier des recherches sur l'embryon in vitro, recherches qui aboutissent à la destruction ou tout au moins à l'impossibilité de poursuite du projet de vie de cet être humain que ce dispositif viserait à protéger.

En conséquence, il nous semble qu'il serait judicieux de remplacer les termes « être humain » par ceux de « personne humaine ».

III. Le corps humain de la personne et le respect qui lui est dû

A. L'accès au corps humain

1. Le principe de l'inviolabilité du corps humain

Nous avons vu précédemment que le corps entier a été défini comme la « *partie matérielle d'un être animé* »²². Il s'agirait de « *ce qui fait l'existence matérielle d'un homme ou d'un animal, vivant ou mort* »²³. Toutefois, le droit français ne donne pas de définition du corps humain et nous avons vu que le corps est appréhendé sous la catégorie des personnes. Ainsi, on arrive, concernant le fœtus, à la fiction juridique selon laquelle celui-ci, n'étant pas une personne, n'a pas de corps, n'est qu'un élément particulier du corps de la femme qui l'abrite.

²¹ Séance du mardi 28 janvier 2003 à 16 heures, consultable sur le site internet du Sénat : www.senat.fr.

²² Larousse classique.

²³ Littré.

Alors que, comme nous l'avons vu, l'article 16 du Code civil ne traite pas directement du corps humain, l'article 16-1 du même code pose en principe le respect du corps, son inviolabilité et le fait que le corps humain, ses éléments et ses produits, ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial.

Cette inviolabilité est garantie par l'article 16-2 du Code civil, qui dispose que « *le juge peut prescrire toutes mesures propres à empêcher ou faire cesser une atteinte illicite au corps humain ou des agissements illicites portant sur des éléments ou des produits de celui-ci* ».

Le respect du corps humain est en outre garanti par une série d'articles du Code de la santé publique et du Code pénal.

Le caractère inviolable du corps humain est d'ordre public²⁴. Ainsi, nul ne peut être contraint de subir une atteinte à son corps.

L'inviolabilité du corps le protège contre les atteintes des tiers ainsi que contre les atteintes de la personne elle-même. Ainsi, traditionnellement, le corps de la personne humaine est considéré comme inviolable, comme le dit l'adage « *noli me tangere* » (ne me touchez pas)²⁵.

De nombreux textes, de droit pénal et de droit civil, de droit interne et de droit international énoncent ce principe d'inviolabilité du corps. On peut notamment citer la Convention de sauvegarde des droits de l'homme du 4 novembre 1950²⁶ qui pose notamment l'interdiction de la torture et des peines ou traitements inhumains ou dégradants en son article 3.

Il découle, dans notre domaine, de ces règles qu'on ne peut pas en principe contraindre une personne à subir une intervention médicale sur son corps et a fortiori une recherche. Ainsi, tout accès au corps en vue de l'obtention d'un élément ou d'un produit nécessite l'accord de la personne, sans que cet accord soit un fait justificatif de l'atteinte.

2. L'accès au corps humain : les dérogations admises

a) L'accès au corps des personnes vivantes

L'inviolabilité du corps humain connaît une exception qui va permettre l'accès au corps dans le cadre qui nous intéresse ici. Cette exception est ouverte par l'article 16-3 du Code civil qui dispose « *il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui* ». Le but recherché peut donc venir justifier d'un point de vue légal l'atteinte au corps. A cela, ce

²⁴ Article 16-9 du Code civil.

²⁵ J. Carbonnier, Les Personnes, éd. PUF, 1992, p. 17.

²⁶ Convention de sauvegarde des droits de l'homme du 4 novembre 1950, ratifiée et publiée par la France en 1974, JORF 4 mai 1974.

même article ajoute la nécessité du consentement de la personne, en énonçant que « *le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir* ». Cet article est venu consacrer une règle qui existait déjà sous des formes particulières, aussi bien d'un point de vue légal que jurisprudentiel.

(1) Le consentement à l'accès au corps

(a) Le principe d'un consentement libre, éclairé, révocable à tout moment mais dont la forme est libre

Ce consentement est donc indispensable à l'accès au corps, hors le cas de l'urgence avec impossibilité de consentir. Il s'agit là d'une question de respect de la personne qui s'inscrit dans les règles de la société²⁷. Cette nécessité est également énoncée dans de nombreux textes internationaux et notamment à l'article 5 de la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine²⁸.

Ce consentement doit être à la fois libre et éclairé ainsi que révocable à tout moment (articles L. 1111-4 et L. 1211-2 du Code de la santé publique).

Sa forme est libre, il peut ainsi être donné par oral comme par écrit sauf les exceptions pour lesquelles la loi prévoit un consentement donné par écrit. Ainsi, dans la grande majorité des cas, lorsqu'un prélèvement est effectué dans un but thérapeutique, la forme écrite du consentement n'est pas exigée. C'est le cas notamment du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles (article L. 1221-10 du Code de la santé publique).

(b) L'exception : l'exigence d'un écrit

Le consentement aux prélèvements d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, effectués sur personne vivante, doit épouser un formalisme strict (articles L. 1231-1 et L. 1241-1 du Code de la santé publique). C'est également le cas du prélèvement de tissus, cellules, et de la collecte de produits issus du corps humain d'une personne vivante en vue du don à des fins thérapeutiques, pour lesquels un consentement écrit est exigé (article L. 1241-1 du Code de la santé publique).

Dans le domaine qui nous concerne, qui est celui de la recherche, il faut citer un certain nombre de règles spécifiques concernant la forme du consentement.

²⁷ "Demonstrating respect for persons and avoiding harm are important principles in our society", Clayton, E. W., et al., Informed consent for genetic research on stored tissue samples, JAMA (1995), 274(22): p. 1786-92.

²⁸ Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997.

Ainsi, le titre II intitulé Recherches biomédicales, du livre Ier du Code de la santé publique, dispose que le consentement doit être donné par écrit sauf en cas d'impossibilité où le consentement peut alors être attesté par un tiers (articles L. 1122-1 et L. 1222-2). Une information détaillée, dont les éléments sont décrits pas la loi, doit être fournie au participant potentiel.

Afin de permettre les recherches dans les situations d'urgence, la réforme de ce titre par la loi du 9 août 2004 a permis que le consentement de la personne ne soit pas recherché et que seul soit sollicité celui des membres de la famille ou celui de la personne de confiance.

Nos développements relatifs à la personne de confiance, notamment dans le cadre de la recherche, se trouvent dans deux de nos articles²⁹.

Il faut également citer les règles relatives aux interruptions de grossesse qui imposent au médecin de recueillir la confirmation écrite de la demande de la femme (article L. 2212-5 du Code de la santé publique).

Articles :

- La personne de confiance, nouvel outil de la relation médecin patient
Presse Med. 2004 Nov 20;33(20):1465-8.
- Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Jardé O, Hervé C.
La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques
Ethique et Santé 2005 ; 2/ 191-198

(2) La finalité justifiant l'accès au corps humain

Comme nous l'avons indiqué, le consentement est un élément nécessaire préalable mais ne saurait suffire à justifier l'accès, l'atteinte au corps. En droit pénal, s'agissant des infractions constituées par l'atteinte au corps, le consentement n'est pas un fait justificatif.

L'article 16-3 du Code civil, dans sa version telle qu'issue d'une loi de 1999³⁰ et de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, prévoit deux types de faits justificatifs : la nécessité médicale pour la personne et, à titre exceptionnel, l'intérêt thérapeutique d'autrui.

(a) La nécessité médicale pour la personne

Il s'agit là du cas qui nous concerne plus particulièrement dans le domaine qui nous intéresse ici. A l'occasion du vote d'une loi du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture

²⁹ La personne de confiance, nouvel outil de la relation médecin patient
Presse Med. 2004 Nov 20;33(20):1465-8. Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Jardé O, Hervé C.
La personne de confiance : emergence, evolution et enjeux éthiques
Ethique et Santé 2005 ; 2/ 191-198

³⁰ Loi n°99-641 du 27 juillet 1999 relative à la création d'une couverture maladie universelle et adoptant diverses mesures d'ordre sanitaire et social, JORF du 28 juillet 1999.

maladie universelle (CMU), le législateur a modifié le premier alinéa de l'article 16-3 du Code civil pour substituer à la « *nécessité thérapeutique* » la « *nécessité médicale* ». Certains actes n'avaient en effet rien de thérapeutique et cette notion ne prenait en particulier pas en compte la prévention. La notion de « *nécessité médicale* » semblait donc plus conforme à la réalité des pratiques. Elle est néanmoins incertaine et fortement critiquée par la doctrine. En effet, à l'époque du vote de la loi de 1994, le terme de nécessité médicale n'avait pas été retenu car jugé trop large³¹, ce terme recouvrant « *l'ensemble des actions et pratiques destinées à guérir, à traiter les maladies* »³². Le fait que les recherches biomédicales, possibles même sans bénéfice individuel direct, ne répondent pas à une nécessité thérapeutique avait été évoqué mais le terme de médical finalement rejeté.

Certains actes ne sont justifiés ni par une nécessité thérapeutique ni par une nécessité médicale en particulier pour la personne, comme en témoignent certains actes portant atteinte à l'intégrité du corps humain. Ainsi, la circoncision, c'est-à-dire la section du prépuce, est le plus souvent en France liée à un usage religieux (communautés israélites et musulmanes) et répond parfois seulement à une nécessité médicale. La circoncision est permise bien que l'on puisse relever un arrêt de la Cour de cassation du 26 janvier 1994 considérant que qu'il y avait faute de la part d'un père pour avoir « *imposé aux jeunes enfants la circoncision dans des conditions menaçant leur équilibre* », en l'espèce sans consentement de la femme et sans préparation des enfants. En revanche, l'excision et l'infibulation pratiquées sur les petites filles sont considérées comme des atteintes à l'intégrité physique et psychologique et sont sanctionnées car assimilées à des coups et blessures volontaires.

Il n'en demeure pas moins que la nécessité médicale est désormais le critère juridique classique de l'acte médical licite et qu'il est généralement considéré qu'elle recouvre la recherche.

(b) L'intérêt thérapeutique d'autrui

L'accès au corps dans l'intérêt thérapeutique d'autrui vise des situations diverses et en particulier le prélèvement d'organes sur une personne vivante qui en fait le don ou la collecte de sang dans l'intérêt d'un receveur. Notre domaine n'est pas concerné directement par ce fait justificatif sauf le cas de la requalification d'éléments ou de produits obtenus dans ce cadre.

³¹ Rapport G. Cabanel, au nom de la commission des lois constitutionnelles sur le projet de loi adopté avec modifications par l'Assemblée nationale en deuxième lecture, relatif au respect du corps humain, rapport Sénat, n°398, 1994-1995, p.12.

³² Dictionnaire Littré.

(3) Le cas particulier de l'accès aux embryons et aux fœtus humains

(a) L'absence de définition légale de l'embryon et du fœtus

Nous avons vu que l'embryon et le fœtus n'étaient pas une personne mais un être humain qui peut éventuellement être qualifié de personne humaine potentielle.

Les textes légaux et réglementaires ne définissent pas l'embryon ou le fœtus.

Le législateur a refusé de donner une définition légale de l'embryon alors même que M. le sénateur Sérusclat avait repris le concept de « préembryon » et en juin 1985, l'European Science Foundation a employé cette expression pour « *décrire le stade qui va de la fécondation à l'apparition de la ligne primitive, qui deviendra le système nerveux, vers le quatorzième jour* »³³.

M. le sénateur Sérusclat a ensuite tenté d'utiliser ce concept, sans toutefois utiliser ce vocable, afin de proposer d'établir une distinction entre le zygote (stade où se font les premières divisions cellulaires) et l'embryon. Le but de cette distinction était de permettre les recherches sur le premier et de les interdire sur le deuxième³⁴.

Cette distinction n'a pas été retenue en tant que telle en droit français et aucune définition de l'embryon n'a été donnée par le législateur.

Le rapport préliminaire à l'avis du 22 mai 1984 du CCNE définit le terme d'embryon humain comme incluant « *tous les stades de développement du zygote, depuis la fécondation de l'ovule jusqu'au stade de la maturation permettant une vie autonome hors du corps maternel, soit vers la 25e semaine gestationnelle (600 grammes)* » tout en précisant qu'« *étant donné la difficulté de déterminer scientifiquement le passage du stade embryonnaire au stade fœtal, le terme « d'embryon » sera seul utilisé* ».

Le rapport scientifique préalable à l'avis du 15 décembre 1986³⁵ du Conseil consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) donne une définition de l'embryon et y consacre son annexe 1. Ce rapport note une absence de consensus illustrant bien « *la difficulté qu'il y a à vouloir cadrer de façon précise un processus continu marqué par une série d'événements importants (...)* ». Il ajoute que « *la désignation des limites*

³³ Rapport sur les sciences de la vie et les droits de l'homme, 28 février 1992, Rapp. AN, n°2588 et Sénat n°262.

³⁴ Sérusclat, JO Sénat CR, 19 janvier 1994, p 229 et 21 janvier 1994, p 357.

³⁵ CCNE, avis n° 8 du 15 décembre 1986 relatif aux recherches et utilisations des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques et Rapport.

précises, pour la définition de l'embryon humain, résulte en fait d'une démarche utilitaire qui, à elle seule, ne peut fonder notre représentation du début de la vie d'un être vivant ». Enfin, il conclut qu'il « apparaît donc préférable de retenir une définition générale de l'embryon humain » et que « suivant en cela la proposition du Conseil de l'Europe (CAHBI, 1986) on désignera par embryon tous les stades de développement du zygote, avant le stade fœtal qui est atteint à la huitième semaine de grossesse ».

Dans son avis n°89, du 22 septembre 2005³⁶, le CCNE rappelle que le droit et le législateur ont toujours refusé de donner un statut juridique au fœtus.

(b) Un débat dont les termes sont faussés sur les cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine

Depuis quelques années un débat s'est instauré quant à l'accès par les chercheurs aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine et à leur utilisation. On porte en effet un intérêt grandissant à ces cellules dont on peut penser qu'elles ouvrent des perspectives considérables dans le domaine de la thérapie cellulaire. Ainsi, des scientifiques français dont quatre prix Nobel, ont lancé un appel afin que des recherches sur des embryons humains soient très rapidement autorisées en France³⁷.

Un tel débat se pose à une échelle internationale. En effet, à l'heure actuelle, les législateurs au niveau national ne peuvent plus se permettre de décider de sanctionner pénalement des pratiques si celles-ci sont autorisées dans les pays voisins. Les scientifiques peuvent se déplacer ou travailler en collaboration avec des équipes étrangères si une pratique est interdite dans leur propre pays. La réflexion du législateur doit donc être comparative, le risque lié à l'interdit étant de voir ses chercheurs aller faire progresser la science ailleurs.

Il n'y a pas réellement de législation au niveau international en cette matière. Si la convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et de la biomédecine a été signée à Oviedo en 1997 au niveau du Conseil de l'Europe, elle dispose que chaque pays doit, au niveau national, décider d'autoriser ou d'interdire la recherche sur l'embryon.

³⁶ CCNE, avis n°89, du 22 septembre 2005 "A propos de la conservation des corps des fœtus et enfants morts".

³⁷ La recherche française va-t-elle prendre du retard dans l'étude des cellules souches embryonnaires ? Lettre ouverte-pétition. www.geocities.com/es_cell_opinion/es_cell-petition.htm.

L'Union européenne quant à elle ne dispose pas de la compétence de légiférer en la matière. Toutefois, il est intéressant de noter que deux directives abordent indirectement la question. La directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, dispose que « *les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales* » ne sont pas « *brevetables* ». La directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro prévoit que « *le prélèvement, la collecte et l'utilisation de tissus, de cellules et de substances d'origine humaine sont régis, pour les aspects éthiques, par les principes énoncés dans la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, ainsi que par les réglementations qui peuvent exister en la matière dans les Etats membres* ».

En l'absence de législation internationale en la matière, il faut donc se tourner vers le droit des différents états.

A l'échelle européenne, certains pays ont interdit toute recherche sur les embryons vivants. C'est le cas de l'Autriche et de l'Irlande. Au sein d'un deuxième groupe de pays, certaines recherches sont autorisées sur l'embryon seulement si elles sont utiles à l'embryon. C'est le cas de la France et de l'Allemagne. D'autres pays autorisent la recherche sur l'embryon jusqu'au 14^e jour et/ou sous certaines conditions. C'est le cas de la Belgique, du Danemark, de l'Espagne, de la Finlande, de la Grèce, des Pays-Bas, de la Suède et du Royaume-Uni. Enfin, certains pays n'ont pas adopté de réglementation en la matière pour l'instant. C'est le cas du Luxembourg et du Portugal³⁸.

En ce qui concerne plus particulièrement la France, le débat a eu lieu au moment de la discussion du projet de loi relatif à la bioéthique.

Or, le débat sur la légalisation de l'accès par les chercheurs en France aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine est faussé. Il a en effet été dit et écrit³⁹ que les chercheurs français n'avaient pas accès aux cellules souches embryonnaires alors qu'une telle affirmation est erronée. Si les chercheurs français n'avaient pas accès aux cellules souches issues de l'embryon aux tous premiers stades de son développement ils avaient accès à des embryons plus développés et morts.

³⁸ Avis n°15 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne du 14 novembre 2002, Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation. http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics

³⁹ Notamment : Jean-Yves Nau. La France autorise l'importation des cellules souches issues d'embryons humains. Le Monde des 5-6 mai 2002.

Une clarification des termes du débat est nécessaire. Tout d'abord, il est nécessaire de clarifier les termes en ce qui concerne les différentes sources possibles. Il est ensuite nécessaire de déterminer les différents potentiels de différenciation des cellules souches. La lecture combinée de ces deux séries d'éléments nous permettra de déterminer les différentes sources possibles des cellules souches embryonnaires dans le cadre de la recherche en France.

Les différentes sources possibles

Une source possible est constituée par le cordon ombilical et par les tissus et organes fœtaux. En effet, on peut isoler des cellules souches hématopoïétiques à partir du sang du cordon⁴⁰ et des cellules souches de différents types à partir du tissu neural fœtal⁴¹ et du foie fœtal⁴².

L'autre source possible est l'embryon. On parle normalement d'embryon jusqu'à la huitième semaine après la fécondation et de fœtus de la neuvième semaine au terme de la grossesse. Toutefois, en ce qui concerne les recherches sur les cellules souches, il semble qu'on entend ici par embryon l'œuf à un stade de développement très précoce. Il s'agirait⁴³ du stade deux à trois jours après la fécondation, stade de morula.

Les différents potentiels de différenciation

Le rapport de François Gros et l'avis n°15 du Groupe Européen d'Ethique nous donnent les informations suivantes.

On désigne par le vocable « cellules souches », des cellules indifférenciées, ayant la capacité de se diviser, dite capacité de prolifération, en créant soit (i) des cellules identiques à elles-mêmes, soit (ii) des cellules différenciées, spécialisées qui constituent les différents tissus.

Les cellules souches totipotentes sont celles dont le potentiel de différenciation est le plus élevé. En effet, elles sont totalement indifférenciées et peuvent permettre le développement

⁴⁰ Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique, comparaison avec les cellules souches embryonnaires, Rapport établi en novembre 2000 à la demande de Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences

⁴¹ Avis n°15 du GEE et Rapport de François Gros.

⁴² Greffes des cellules souches et perspectives de thérapie génique chez le fœtus humain, J. -L. Touraine, Med Hyg 2000 ; 58 : 1000-6.

⁴³ Avis n°15 du GEE.

d'un être humain. Il s'agirait de cellules à un stade situé entre le deuxième et le sixième jour après la fécondation.

Les cellules souches pluripotentes constituent le stade de différenciation suivant. Ces cellules ont vocation à former tous les tissus de l'organisme, ce qui représente plus de deux cents types cellulaires. Ces cellules ne peuvent pas donner d'embryon par elles-mêmes. Les cellules souches pluripotentes peuvent être des cellules : ES, isolées à partir de la masse interne du blastocyste et EG, issues de l'ébauche du tissu germinale du fœtus. C'est au cours de la quatrième semaine après la fécondation qu'apparaissent les cellules germinales primordiales.

Les cellules souches multipotentes sont déjà programmées dans la création de types tissulaires différenciés groupés au sein d'un tissu ou d'un organe spécifique. Ces cellules peuvent être issues d'une personne déjà née ou du cordon ombilical ou des tissus et organes fœtaux.

Le dernier stade de différenciation est celui d'une différenciation totale. En effet, les cellules souches unipotentes ou progénitrices ne peuvent produire qu'un seul type de cellules.

En ce qui concerne le potentiel de différenciation il y a donc : 1) des cellules souches totipotentes qu'on ne peut obtenir qu'à partir d'un embryon au tout premier stade de son développement, 2) des cellules pluripotentes qu'on peut obtenir à partir d'un embryon ou d'un fœtus, et 3) des cellules souches multipotentes et unipotentes qu'on peut obtenir à partir d'un fœtus ou d'une personne déjà née.

Ainsi, seules les cellules totipotentes ne peuvent provenir que d'embryons dans les tous premiers stades de leur développement et donc d'embryons surnuméraires ou créés spécialement pour la recherche. Il s'agit là des seules cellules embryonnaires auxquelles les chercheurs français n'aient pas accès pour l'instant.

(c) Le droit français concernant les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et fœtales humaines

Jusqu'à la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, le droit français ne traitait pas des cellules souches embryonnaires mais de l'embryon.

C'est à présent l'article L. 2151-5 du Code de la santé publique, qui traite de la question de la recherche sur l'embryon. Cet article n'aborde toutefois pas la question de la recherche sur les embryons morts, issus d'interruptions de grossesse. Ceci est d'autant plus étonnant que le

Titre dans lequel il est contenu s'intitule « *Recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires* ». Ceci montre bien à quel point le débat est faussé.

En pratique, la question des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et fœtales humaines se pose, d'une part pour les recherches sur les embryons surnuméraires et d'autre part pour les recherches sur les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'une interruption volontaire de grossesse. La question ne se pose pas, en droit français, pour les recherches sur les embryons créés à des fins de recherche. En effet, cette interdiction a été réitérée par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004. Cette interdiction est stricte et ne souffre aucune dérogation. Les Etats-Unis ont fait le choix de ne pas financer par des fonds fédéraux des recherches sur des lignées nouvellement créées. Seules les recherches effectuées sur des lignées créées avant l'entrée en vigueur de cette disposition sont possibles. L'Union Européenne a également mis en place un cadre concernant les recherches sur les cellules souches embryonnaires pour les recherches qu'elle finance.

Chaque pays fait ses propres choix mais il faut bien réaliser que dans le monde actuel, où les voyages sont très aisés, une interdiction qui n'est pas appliquée par les autres pays n'a plus grande valeur. La France a traité des dérives possibles dans le cadre des dispositions relatives à l'importation de cellules embryonnaires de l'étranger. Notre pays ne peut toutefois bien entendu pas créer des interdictions pour les recherches intégralement effectuées à l'étranger.

(i) Les recherches sur les embryons
surnuméraires

Lors de la discussion du projet de loi devant donner lieu à la loi Veil du 17 janvier 1975, il avait été proposé d'ajouter à la loi l'interdiction de toute expérimentation sur l'embryon vivant in vivo ou in vitro.

Cette proposition avait été rejetée par Mme le ministre Veil aux motifs suivants : « *pour des raisons médicales et techniques, l'expérimentation sur les embryons de moins de huit semaines ne se pose pas en pratique. En outre, la présence d'une telle disposition dans nos textes législatifs pourrait, en quelque sorte, jeter un doute sur l'éthique respectée par les médecins de notre pays* »⁴⁴.

Jusqu'à la loi relative à la bioéthique, du 6 août 2004, il était interdit d'effectuer des recherches sur les embryons surnuméraires en France. Des études étaient autorisées mais dans des conditions telles qu'elles étaient quasiment impossibles.

⁴⁴ Mme le ministre Veil, JOAN CR, 20 déc. 1974, p. 8130

Les règles créées par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 dans l'article L. 2151-5 du Code de la santé publique oscillent entre l'interdiction des recherches, l'autorisation à titre exceptionnel des études ne portant pas atteinte à l'embryon et l'autorisation par dérogation de certaines recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

Le régime nouvellement créé manque nettement de clarté notamment en ce qui concerne les règles applicables aux études.

Le principe posé est celui de l'interdiction des recherches sur l'embryon, la loi énonce en effet que « *la recherche sur l'embryon humain est interdite* ».

Une exception est posée en faveur de certaines recherches par une dérogation : pour une période limitée à cinq ans, des recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires à la double condition d'être susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques. Les recherches autorisées et non menées à terme dans le cadre du délai pourront en outre être poursuivies.

La recherche reste très encadrée :

- la recherche ne peut être conduite que sur « *les embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental* ». Ne sont donc concernés que les embryons surnuméraires.

- le couple doit être informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation.

- il faut recueillir le consentement écrit et préalable du couple (ou du membre survivant du couple) après un délai de réflexion de trois mois. Deux exceptions à l'exigence de ce délai de réflexion :

1) cas d'un embryon ayant fait l'objet d'un diagnostic préimplantatoire et porteur d'une maladie génétique incurable : si le couple confirme son intention de ne pas poursuivre le projet parental, il peut consentir à ce que l'embryon fasse l'objet d'une recherche.

2) cas où le couple consent par écrit dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation à ce que les embryons, non susceptibles d'être transférés ou conservés, fassent l'objet d'une recherche.

- le consentement du couple est révocable à tout moment sans motif.

- le protocole encadrant les recherches sur l'embryon doit faire l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine. Cette décision est « *communiquée aux ministres chargés de la santé et de la recherche* ». Ces derniers ont la possibilité soit d'interdire, soit de suspendre la réalisation du protocole de recherche lorsque la « *pertinence scientifique* » dudit protocole leur paraît douteuse ou lorsque « *le respect des principes éthiques n'est pas assuré* ». Les ministres ont également la possibilité lorsque l'Agence de la biomédecine refuse un protocole de recherche de lui demander de procéder dans un délai de trente jours à un nouvel examen du dossier, mais en aucun cas, contrairement à ce qui avait été prévu dans le texte initial du projet de loi, ils ne peuvent autoriser eux-mêmes un protocole de recherche.

Par ailleurs, une autorisation expresse de l'importation et de l'exportation de tissus ou de cellules embryonnaires ou fœtaux aux fins de recherche est créée à l'article L. 2151-6 du Code de la santé publique, laquelle « *ne peut être accordée que si ces tissus ou cellules ont été obtenus dans le respect des principes fondamentaux prévus par les articles 16 à 16-8 du code civil* ». Par un amendement de cohérence, le Sénat a précisé que l'autorisation sera donnée par l'Agence de biomédecine, et non par le ministre chargé de la recherche. L'exportation est subordonnée en outre à la condition de la participation d'un organisme de recherche français au programme de recherche international.

Il nous semble que ce texte, d'ores et déjà ambigu, sera difficile à appliquer en pratique. La question des interrogations éthiques des chercheurs n'est pas abordée et il n'est pas prévu pour l'instant d'instances de conseil proches du terrain, de formation éthique et juridique des chercheurs.

En outre, le texte proposé n'opère aucune coordination entre la question des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires et celle de l'encadrement des recherches biomédicales sur l'être humain (cadre dit loi Huriet modifiée notamment par la loi relative à la politique de santé publique).

Enfin, le texte ne prévoit pas non plus la coordination entre l'encadrement des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires et les nouvelles procédures proposées relatives à la création d'échantillons biologiques humains.

En effet, tout le débat sur l'embryon dans le cadre de la recherche est traité sous l'angle de l'éthique de conviction, ce qui a pour conséquence néfaste de l'isoler des préoccupations pratiques qui seront celles des chercheurs qui auront à appliquer les nouvelles règles et qui ne seront pas en mesure de le faire dans de bonnes conditions. Devront-ils passer devant un

Comité d'éthique de la recherche ? Devront-ils revenir vers les couples à l'origine des embryons s'ils souhaitent réaliser un examen des caractéristiques génétiques des embryons ? De multiples questions sont soulevées par le texte adopté auxquelles celui-ci ne répond pas. Un de nos articles traite de ce sujet :

- Callies I.
L'accès aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine : analyse des limites du rôle du droit positif français et du projet de loi relatif à la bioéthique par rapport à la réalité des pratiques de recherche.
Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003.

(ii) Les recherches sur les cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesse

(a) Le contexte

Dans le cas où, pour les besoins d'une recherche, une équipe souhaite avoir accès à des échantillons biologiques issus d'embryons ou de fœtus morts, la question de l'accès au corps s'appréhende au niveau du corps de la femme et se fait dans le cadre de la législation relative à l'interruption volontaire de grossesse. Il faut toutefois préciser que l'accès sera également possible dans le cadre d'une interruption spontanée de grossesse, c'est-à-dire une fausse couche. L'article⁴⁵ du Code de la santé publique concernant le prélèvement, la conservation et l'utilisation des cellules et tissus issus d'interruptions de grossesse n'opère pas de distinction entre les différents types d'interruption. Nous étudions ce régime dans une partie ci-dessous.

(b) L'interruption volontaire de grossesse

L'interruption volontaire de grossesse a longtemps été qualifiée de crime, avant d'être un délit correctionnel puni d'une peine d'emprisonnement et/ou d'une amende, aussi bien pour celui ou celle qui la pratiquait (la faiseuse d'anges) que pour la femme qui en faisait l'objet. Pour diverses raisons, dans un contexte de libération de la femme et surtout du fait que les interruptions de grossesse réalisées en cachette représentaient un gros risque pour la vie des femmes, de nombreux médecins se sont mis à pratiquer assez ouvertement des interruptions dans les années 1970. La loi dite loi Veil n°75-17 du 17 janvier 1975, dont nous avons fêté le trentième anniversaire l'année dernière, est venue permettre, sous conditions, les interruptions volontaires de grossesse.

⁴⁵ Article L 1241-5 du Code de la santé publique.

Cette loi n'a pas dépenalisé formellement les interruptions volontaires de grossesse. Son article 1er énonce que « *la loi garantit le respect de tout être humain dès le commencement de la vie. Il ne peut être porté atteinte à ce principe qu'en cas de nécessité et selon les conditions définies par la présente loi* ».

En 1994⁴⁶, cette notion de respect de l'être humain réapparaît dans l'article 16 du Code civil aux termes duquel « *La loi (...) garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* », alors qu'elle en avait été supprimée en 1975.

Par ailleurs, le Code de la santé publique, par son article L. 2212-1, permet l'interruption volontaire de grossesse pour la femme que « *son état place dans une situation de détresse* ». Le législateur met donc en balance deux notions fondamentales, le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie d'une part, et, d'autre part, la détresse de la femme.

Le Conseil d'Etat, par un arrêt dit Lahache, du 31 octobre 1980, a décidé que seule la femme était à même d'apprécier cet état de détresse.

Ainsi, la femme enceinte estimant que son état la place dans une situation de détresse, peut demander à un médecin de porter atteinte au respect dû à l'être humain dès le commencement de sa vie, si les conditions légales sont respectées.

(i) Les conditions légales pour qu'une interruption volontaire de grossesse n'ayant pas de motif médical soit licite

En France, l'article L. 2212-2 du Code de la santé publique énonce tout d'abord les conditions suivantes une fois que la femme a estimé que son état la plaçait dans une situation de détresse :

- l'interruption doit être pratiquée par un médecin,
- dans un établissement de santé ou par un médecin de ville, dans le cadre d'une convention conclue entre celui-ci et un établissement de santé.

En ce qui concerne le délai dans lequel l'interruption doit être pratiquée, il est de 12 semaines à compter du début de la grossesse (soit 14 semaines d'aménorrhée qui correspond à l'arrêt des règles) depuis une loi du 4 juillet 2001.

Cette loi, portée par Ségolène Royal, alors Ministre de la Famille, a fait grand bruit et a été très vivement critiquée, notamment par les médecins. En effet, le passage de 10 à 12 semaines de grossesse implique notamment un changement dans la technique utilisée pour l'interruption de grossesse, du fait de l'évolution du fœtus. A 12 semaines de grossesse, pour les médecins, le sentiment de procéder à un foeticide est inévitable. En outre, des études ont montré que le

⁴⁶ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

but recherché par la loi, qui consistait à ce que plus de femmes, qui ne se seraient pas aperçues à temps de leur grossesse, puissent y mettre fin, n'avait pas été atteint. En effet, il semblerait que les femmes viennent plus tard demander l'interruption, retardant souvent autant que possible le moment de la décision, si douloureuse.

Il faut par ailleurs noter que certains de nos voisins autorisent cette interruption de grossesse pendant un délai plus long.

Une fois ces conditions réunies, un parcours est alors prévu, prévoyant un certains nombre de rendez-vous et de démarches, ainsi qu'une confirmation écrite du choix de la femme.

Il faut également noter que la loi du 4 juillet 2001 a permis aux mineures non émancipées d'être dispensées de l'obtention du consentement de ses parents.

(ii) Le cas particulier de
l'interruption de grossesse
pratiquée pour motif médical

Il s'agit toujours d'une interruption volontaire de grossesse car la décision appartient à la femme, avec l'accord des médecins.

Ce cas est le seul pour lequel l'interruption est licite en France au-delà de 12 semaines de grossesse. Ce type d'interruption est possible, en France, jusqu'au terme de la grossesse.

Les conditions énoncées pour l'interruption sans motif médical :

- l'interruption doit être pratiquée par un médecin,
 - dans un établissement de santé ou par un médecin de ville, dans le cadre d'une convention conclue entre celui-ci et un établissement de santé,
- sont toujours valables.

En outre, il faut un motif médical : la poursuite de la grossesse mettrait en péril grave la santé de la femme ; il existerait une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection particulièrement grave et incurable.

Le législateur n'a pas souhaité établir de liste exhaustive et la réalité du motif médical est laissée à l'appréciation d'une équipe médicale pluridisciplinaire, ce qui entraîne nécessairement des disparités. Il nous a été rapporté qu'une équipe ayant refusé l'interruption au motif que le fœtus avait une seule main, une autre équipe aurait ensuite accepté. Un « forum shopping » est un risque inévitable dans ce cas, la décision appartenant à une équipe

décidant en son âme et conscience de ce qui constitue une affection particulièrement grave et incurable.

b) L'accès au corps des personnes décédées

Les règles relatives à l'accès au corps des personnes décédées sont différentes de celles relatives à l'accès au corps des personnes vivantes.

Les autopsies judiciaires suivent un régime juridique particulier qui ne nous intéresse pas dans le cadre de la présente étude. Il n'est en effet pas possible d'utiliser dans le cadre de la recherche des échantillons à l'issue de ces autopsies. Le seul cas où ce serait envisageable nous paraît très improbable. Il s'agirait d'un cas où une autopsie serait réalisée sur une personne décédée sur laquelle des prélèvements seraient ensuite effectués dans un intérêt thérapeutique, prélèvements qui seraient ensuite utilisés pour la recherche.

Un de nos articles traite du régime des autopsies judiciaires dans le cadre du prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique⁴⁷.

Le Code de la santé publique énonce des principes spécifiques en ce qui concerne les prélèvements sur personne décédée⁴⁸.

Ces principes sont applicables 1) aux autopsies dites médicales qui sont celles pratiquées en vue d'obtenir un diagnostic sur les causes du décès, 2) aux prélèvements d'organes à des fins scientifiques et 3) aux prélèvements de tissus et de cellules et à la collecte de produits du corps humain à des fins scientifiques.

Il y a donc schématiquement deux types de prélèvements sur personne décédée pouvant nous intéresser dans le cadre de la présente étude : d'une part les prélèvements issues d'autopsies dites médicales, qui sont des autopsies à visée diagnostique, et d'autre part des prélèvements à visée de recherche.

Les principes énoncés par l'article L. 1232-1 CSP sont les suivants : 1) le prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel

⁴⁷ Manaouil C, Montpellier D, Callies I, Moutel G, Graser M, Jardé O, Hervé C, Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique, conciliation de deux intérêts. Editions Hospitalières. Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.

⁴⁸ Chapitre II relatif au prélèvement sur une personne décédée du Titre III relatif aux organes du Livre II relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, de la première partie du Code de la santé publique

prélèvement et 2) les proches devraient être informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués (ajout de la nouvelle loi).

Le refus de la personne décédée peut être exprimé par tout et si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, « *il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt* ». Cette formulation est pour le moins étrange. On est en effet, en principe dans le cadre d'un consentement présumé du défunt. Or, on demande au médecin de s'efforcer de recueillir non pas l'opinion du défunt, ce qui n'est déjà pas réellement compatible avec la logique juridique du consentement présumé, mais l'opposition du défunt.

En outre, s'agissant des prélèvements à visée scientifiques uniquement, l'Agence de la biomédecine doit être avisée de tout prélèvement avant la réalisation de celui-ci, et les prélèvements ne peuvent être pratiqués que dans le cadre de protocoles transmis au préalable à l'Agence de la biomédecine ; le ministre chargé de la recherche pouvant toujours les suspendre ou les interdire lorsque la nécessité du prélèvement ou la pertinence de la recherche n'est pas établie (ajouts de la loi). Il nous semble permis de penser que le fait d'aviser l'Agence de la biomédecine préalablement à la réalisation de chaque prélèvement, alors même qu'un protocole lui serait déjà transmis risque d'être un alourdissement du processus sans que les missions de l'Agence et la plus-value réelle qu'elle apporte en terme éthique soient clairement définies dans ce domaine.

Pour les mineurs et les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale (dits majeurs sous tutelle) une disposition est ajoutée consistant en l'institution du principe du consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur⁴⁹.

S'agissant des recherches biomédicales, l'article L 1121-14 du Code de la santé publique prévoit des dispositions spécifiques relatives aux recherches sur les personnes en état de mort cérébrale. Ces recherches ne peuvent pas être effectuées sur la personne décédée « *sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille* ». Cette disposition est particulièrement étonnante d'un point de vue de logique juridique. En effet, l'expression du consentement d'une personne par le témoignage de sa famille n'a pas réellement de sens. Si la personne a exprimé son consentement de son vivant, la preuve de ce consentement peut alors être recherchée par tout moyen (hors le cas où l'écrit est requis), et les règles du droit civil applicables à la preuve s'appliquent alors. Mais cette notion de consentement exprimé

⁴⁹ Article L. 1232-2 du Code de la santé publique.

par le témoignage de la famille semble surtout correspondre à la recherche de la volonté de la famille.

- Manaouil C, Montpellier D, Callies I, Moutel G, Graser M, Jardé O, Hervé C. Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique, conciliation de deux intérêts. Editions Hospitalières. Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.

B. Les autres principes applicables au corps humain, à ses éléments et à ses produits

1. La gratuité des dons, corollaire du principe de non-patrimonialité

Plusieurs textes de droit européen énoncent la règle de la gratuité concernant le don⁵⁰.

Au niveau du droit français c'est le législateur de 1994 qui a affirmé au sein du Code civil la non-patrimonialité du corps humain, de ses éléments et de ses produits. Le but de cette disposition est d'une part d'éviter que le don soit motivé par un besoin d'argent et d'autre part d'éviter la commercialisation du corps. L'article 16-5 du Code civil énonce la nullité des conventions ayant pour effet « *de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments et à ses produits* ».

Les articles 16-6 du Code civil et L 1211-4 du Code de la santé publique posent en principes généraux l'interdiction de rémunération de la personne prélevée en vue du don.

Il est capital de noter cependant que ces principes, d'une part, n'empêchent pas le remboursement des frais engagés par le donneur et, d'autre part, n'empêchent pas leur commercialisation après transformation et valeur ajoutée. Le cas du sang est sous ces deux aspects, particulièrement exemplaire⁵¹.

⁵⁰ Notamment la directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, article 12, alinéa 1^{er} ; plus récemment, la recommandation Rec(2006)4 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine, adoptée par le Comité des Ministres le 15 mars 2006, dont l'article 7 intitulé « interdiction du profit » énonce « *le matériel biologique ne devrait pas être, en tant que tel, source de profit* ».

⁵¹ Voir notamment la qualification de matière première donnée au sang ou au plasma par la Directive n°89/381/CEE du 14 juin 1989 : JOCE n°L 181, 28 juin, avis n°28 du CCNE du 2 décembre 1991 sur la transfusion sanguine au regard de la non-commercialisation du corps humain.

2. L'anonymat du don

Le principe de l'anonymat du don, énoncé par le Code civil (article 16-8) et par le Code de la santé publique (article L 1211-5), s'impose, d'une part entre le donneur et le receveur, et d'autre part à l'égard des tiers détenteurs d'informations relatives au donneur et au receveur. Ce principe connaît bien entendu une exception concernant les dons effectués par une personne vivante en vue d'une greffe.

La notion de don visant également les produits et éléments fournis à la recherche, ce principe devra être rigoureusement respecté dans le cadre des programmes et projets de recherches.

3. L'interdiction de la publicité en faveur du don

L'interdiction de la publicité est énoncée quant à elle par le Code de la santé publique qui interdit « *la publicité en faveur d'un don d'éléments ou de produits du corps humain au profit d'une personne déterminée ou au profit d'un établissement ou d'un organisme déterminé* » (article L 1211-3).

Cette règle est une conséquence des deux premières, visant à préserver la gratuité et l'anonymat du don. Cette règle n'est pas incompatible avec l'information du public en faveur du don, ainsi que l'a précisé le législateur de 2004 dans l'article L 1211-3 du Code de la santé publique.

4. L'application des règles de sécurité sanitaire

Le Code de la santé publique dispose que « *les éléments et produits du corps humain ne peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques si le risque mesurable en l'état des connaissances scientifiques et médicales couru par le receveur est supérieur à l'avantage escompté par celui-ci* » (article L 1211-6 alinéa 1).

Une série de règles de sécurité sanitaire s'applique ainsi avant tout prélèvement ou collecte à des fins thérapeutiques.

Le seul cas où ces règles pourraient concerner la recherche est celui où ces prélèvements ou collectes à des fins thérapeutiques seraient effectués dans le cadre de projets de recherches biomédicales au sens des articles L 1121-1 et suivants du Code de la santé publique.

5. L'introduction par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique de la notion de biovigilance

La biovigilance couvre, en application de l'article R. 1211-30 et suivants du Code de la santé publique les activités suivantes : signalement et déclaration des incidents et effets indésirables, recueil, conservation, accessibilité, évaluation, exploitation des informations relatives aux incidents et effets indésirables.

IV. Du corps humain aux échantillons biologiques humains : l'obtention d'échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche

A. Un principe essentiel : la nécessité d'un consentement au prélèvement d'éléments du corps humain et à la collecte de ses produits

1. La nécessité du consentement et les interdictions des prélèvements liées à l'incapacité à consentir

Le consentement de la personne est nécessaire au prélèvement d'éléments de son corps et à la collecte de ses produits. Ce consentement est distinct de celui de l'accès au corps, même si il peut être incorporé dans le même document.

Ce principe général est énoncé par l'article L 1211-2 du Code de la santé publique, qui dispose que « *le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur.* » L'article ajoute que « *ce consentement est révocable à tout moment* ».

Là encore, afin que le consentement soit valable, il faut qu'il soit éclairé, ce qui implique qu'une information détaillée quant aux modalités et aux finalités du prélèvement soit réalisée. Etant donné que la loi a posé en principe la nécessité du consentement de la personne pour que le prélèvement puisse être réalisé, elle a posé en corollaire une interdiction de principe concerne les prélèvements en vue de don sur une personne incapable, personne vivante mineure ou personne vivant majeure faisant l'objet d'une protection légale (article L. 1241-2 du Code de la santé publique). La loi a créé certaines exceptions à ce principe d'interdiction mais uniquement dans le cadre du don à des fins thérapeutiques. Cette interdiction ne vise bien entendu pas les prélèvements dans un but thérapeutique ou diagnostique pour la personne prélevée.

2. Les cas dans lesquels l'écrit est exigé

Dans certains cas, la loi a ajouté l'exigence d'un écrit. Il s'agit des cas suivants :

- le prélèvement de tissus ou de cellules et la collecte de produits en vue du don à des fins thérapeutiques⁵² ;
- le prélèvement de tissus ou de cellules et la collecte de produits i) en vue de la réalisation ou du contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou ii) en vue du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale ou iii) dans le cadre des expertises et des contrôles techniques réalisés sur les tissus ou sur les cellules ou sur les produits du corps humain par l'Afssaps⁵³ ;
- le prélèvement d'échantillons biologiques humains est réalisé dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale, sous le régime des articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique ;
- le prélèvement de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux utilisés à l'issue d'une interruption de grossesse⁵⁴ ;
- le prélèvement est effectué en vue de la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques (article 16-10 du Code civil).

C'est également le meilleur moyen pour une personne souhaitant, de son vivant, que des prélèvements puissent être effectués après sa mort de le signaler.

3. Les cas dans lesquels des conditions spécifiques sont ajoutées par la loi

a) Le prélèvement, la conservation et l'utilisation dans le cadre de la recherche scientifique ou à visée thérapeutique des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'une interruption volontaire de grossesse

On a pu se demander si le droit commun des prélèvements sur les cadavres tel qu'énoncé par

⁵² Article L. 1241-1 alinéa 2 du Code de la santé publique.

⁵³ Article L. 1241-1 alinéa 2 du Code de la santé publique.

⁵⁴ Article L 1241-5 du Code de la santé publique.

la loi ⁵⁵dite loi Caillavet, avant d'être abrogée par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, s'appliquait aux prélèvements sur les embryons et fœtus morts.

Le rapport établi par le groupe d'étude du Conseil d'Etat présidé par M. Braibant⁵⁶, qui fit partie des éléments préparatoires aux lois de 1994, énonce que ces embryons « *ne font actuellement l'objet d'aucun texte* » et que « *la loi du 22 décembre 1976 relative au prélèvement d'organes ne les concerne pas, car ils ne peuvent pas être assimilés à des organes* ».

En outre, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), dans le rapport préliminaire à son avis du 22 mai 1984⁵⁷, expose que « *l'applicabilité de la loi du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes est douteuse* ».

Or la question se pose de la même manière sous l'empire de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 qui n'est pas venue régler le problème.

Il existait donc un vide juridique en la matière. Devait-on pour autant pouvoir utiliser ces éléments en toute liberté ?

Là encore, le CCNE est venu apporter des lignes directrices qui, si elles n'ont pas force obligatoire, viennent apporter des éléments de réponse à ceux qui le souhaitent.

Le premier avis du 22 mai 1984 a donné les principales directives éthiques en la matière. Tout d'abord, le CCNE rappelle que « *seuls sont légitimes* » sous certaines conditions, « *les utilisations et les prélèvements effectués dans un but thérapeutique, diagnostique ou scientifique* ».

Dans le domaine qui nous intéresse, qui est celui de la recherche, le CCNE expose que « *l'utilisation des tissus embryonnaires et fœtaux à des fins de recherche doit poursuivre un but spécialement important et spécialement utile au progrès des thérapeutiques* » et que cette utilisation « *doit être soumise à l'avis d'un Comité d'éthique qui appréciera (...) l'utilité de la recherche envisagée, et qui sera habilité à veiller à tout moment au respect des directives énoncées par le présent avis* ».

Cet avis énonce également des directives dites déontologiques et médicales par lesquelles il est indiqué que lorsqu'il s'agit d'une interruption de grossesse, sa décision et ses conditions « *ne doivent en aucun cas être influencées par l'utilisation ultérieure possible ou souhaitée de l'embryon ou du fœtus* » et qu'il doit y avoir une indépendance totale et établie et garantie

⁵⁵Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976, JORF du 23 décembre 1976.

⁵⁶Rapport du Conseil d'Etat, Sciences de la vie « De l'éthique au droit », La documentation française, 1988.

⁵⁷CCNE, avis n°1 sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humaines mort, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques, 22 mai 1984.

sous le contrôle du Comité d'éthique, entre l'équipe qui procède à l'interruption et l'équipe susceptible d'utiliser les embryons ou les fœtus.

Le CCNE ajoute qu'en outre « *seuls peuvent être utilisés les embryons ou fœtus n'ayant pas atteint le seuil de la viabilité et dont la mort a été préalablement constatée* ».

Enfin, le CCNE accorde au père et à la mère la faculté de s'opposer aux prélèvements de tissus embryonnaires ou fœtaux à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

En conclusion le CCNE estime indispensable de limiter les prélèvements à des établissements agréés faisant preuve de leur compétence et dotés d'un Comité d'éthique et dont l'agrément serait soumis au CCNE.

La loi relative à la bioéthique a créé un nouveau régime concernant ces éléments qui reprend une grande partie des préconisations du CCNE à l'exception notable de la question du seuil de viabilité. La loi a créé un article L. 1241-5 du Code de la santé publique en vertu duquel le prélèvement, la conservation et l'utilisation « *des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux* » « *à l'issue d'une interruption de grossesse* » qu'elle soit volontaire sans motif médical, volontaire avec motif médical ou spontanée est possible à des fins scientifiques ou thérapeutiques. Ce prélèvement ne peut toutefois avoir lieu que dans les conditions suivantes :

- i) information appropriée sur les finalités d'un tel prélèvement de la femme qui va subir l'interruption mais postérieure à la prise de décision par la femme d'interrompre sa grossesse,
- ii) consentement préalable par écrit de la femme, iii) en cas de conservation en vue d'une utilisation ultérieure, respect des dispositions des articles L. 1211-1 et L. 1211-3 à L. 1211-7 CSP et du chapitre III du présent titre (relatif à la préparation, à la conservation et à l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés) à savoir le respect du corps humain et les principes relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain et en particulier l'interdiction de publicité, l'interdiction de rémunération, l'anonymat, la sécurité sanitaire et la vigilance et les règles relatives à la préparation, à la conservation et à l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés, iv) en cas de protocole scientifique, celui-ci devrait être transmis, préalablement à la mise en œuvre de tout prélèvement de produit d'interruption de grossesse, à l'Agence de la biomédecine et la réalisation dudit protocole peut être suspendue ou interdite par le ministre chargé de la recherche en cas d'absence d'établissement de la pertinence scientifique ou de la nécessité du prélèvement et quand le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

Il est permis de se demander comment ces différents aspects et en particulier le respect des principes éthiques seront validés.

Par ailleurs, les comités de protection des personnes interviennent parallèlement dans le cadre de la constitution des collections, ce qui soulève la question de l'articulation avec l'Agence de la biomédecine.

Enfin, la loi a fait le choix de ne prévoir que le consentement de la femme, alors même que le CCNE préconisait celui de la femme et de l'homme et que c'est ce qui est fait le plus souvent par les praticiens.

Le projet de décret de la loi relative à la bioéthique de 2004, relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le Code de la santé publique, non encore signé⁵⁸, traite de ces questions. Nous n'avons pas obtenu l'autorisation de diffuser le contenu de ce projet de décret préalablement à sa publication au Journal Officiel.

Nous avons traité de ces questions dans un article :

- Callies I, Hervé C.
Le cadre normatif français de l'utilisation dans la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesse. Dalloz, IIREB 2006, à paraître en 2006.

b) Les prélèvements de sang et de ses composants réalisés dans une finalité directe de constitution de collection d'échantillons biologiques humains

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 a, afin de légaliser une pratique très répandue et jugée relativement anodine en terme de protection des personnes, créé un régime spécifique au prélèvement de sang et de ses composants à finalité directe de constitution de collection d'échantillons biologiques humains. Ce nouveau régime est régi par l'article L. 1221-8-1 du Code de la santé publique.

Dans le cas du prélèvement à visée directe de constitution de collection d'échantillons biologiques, ce nouveau régime prévoit que le prélèvement ne doit comporter que des risques négligeables. Nous détaillons plus loin dans notre exposé les interrogations soulevées par cette expression.

⁵⁸ Le projet de décret de la loi relative à la bioéthique de 2004, relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le Code de la santé publique, non encore signé, dans sa version transmise au Conseil d'Etat.

4. Le cas particulier de l'examen des caractéristiques génétiques

Certaines règles particulières qui peuvent venir s'ajouter aux règles relatives à l'accès au corps, au prélèvement, au cadre relatif aux recherches biomédicales. Ainsi, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne est possible dans un cadre scientifique et le formalisme du Code civil vient s'ajouter au formalisme de la partie du Code de la santé publique relative aux Recherches biomédicales (article L 1131-1 du Code de la santé publique). L'article 16-10 du Code civil précise ainsi que « *le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment* ».

Nous avons développé ce point et les questions que cela soulève dans deux de nos articles⁵⁹.

Pour les individus, il semble que la valeur accordée au génome dépasse largement la simple conception de propriété, probablement parce que le matériel génétique est perçu comme une caractéristique inaliénable de la personne⁶⁰. Il ne peut faire l'objet d'aucune destitution. Il ne peut être revendiqué par nul autre que la personne qu'il caractérise. La valeur sociale qui lui est conférée dès lors qu'il devient objet de recherche est d'autant plus grande symboliquement⁶¹. C'est sans doute pourquoi notre société met en place des règles de protection strictes dès lors qu'il s'agit d'études impliquant des données génétiques.

⁵⁹ Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.

Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique.

Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.

Moutel G, Callies I, Duchange N, de Montgolfier S, Grand-Laforêt E, Mamzer M-F, Kreis H, Hervé C.

Collecte et stockage de produits et éléments du corps humain en vue de recherche médicale ou biologique : quels enjeux et quelles régulations ?

Article soumis en 2006

⁶⁰ UNESCO, Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée à l'unanimité et par acclamation le 16 octobre 2003 par la 32e session de la Conférence générale de l'UNESCO.

⁶¹ CCNE comité consultatif national d'éthique, Avis n°77 du 20 mars 2003, Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : " biobanques ", " biothèques ". 2003. www.ccne-ethique.fr ; Caze de Montgolfier, S., Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre des recherches en génétique : état des lieux, historique, éthique et juridique. Thèse d'éthique médicale. Consultable en ligne sur le réseau Rodin : www.ethique.inserm.fr. 2002. ; McEwen JE, Reilly PR. A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking. Am J Hum Genet 1995; 56:1477-1486.

Dans cette situation, la loi pose les conditions suivantes : 1) information de la personne de la nature et de la finalité de l'examen, 2) consentement exprès, écrit et préalable de la personne mentionnant la finalité, et 3) consentement révocable sans forme et à tout moment.⁶².

Il est néanmoins essentiel de s'interroger sur les limites de ce que l'on sous-entend par l'analyse de données génétiques. Il faut en effet, en terme de protection, distinguer l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne (fortement caractérisantes et identifiantes et potentiellement stigmatisantes), de l'étude de mutations sporadiques de cellules (par exemple tumorales) qu'on ne retrouvera pas dans l'ensemble du patrimoine génétique de l'individu.

La formule « examen des caractéristiques génétiques d'une personne », qui existait déjà dans le Code de la santé publique, est venue remplacer la formule précédente qui était « étude génétique des caractéristiques d'une personne » avec la précision qu'on entend par cette formule les examens conventionnels, cliniques, biologiques et spécifiquement par les techniques de la génétique⁶³. La loi elle-même ne donne malheureusement pas de définition de l'examen des caractéristiques génétiques. Le dossier de presse du projet de loi relatif à la bioéthique⁶⁴ définissait l'examen des caractéristiques génétiques comme « *les analyses de biologie médicale portant sur les chromosomes et les gènes d'une personne* ».

On peut se poser la question de savoir si ces nouvelles règles seront applicables dans tous les cas d'analyse d'une molécule d'ADN humain. Par exemple, est-ce que le cas de l'étude de mutations sporadiques de cellules tumorales qu'on ne retrouvera pas dans l'ensemble du patrimoine génétique de l'individu est soumise à ces règles⁶⁵ ?

Malheureusement, si dans le domaine du soin, le Code de la santé publique est venu apporter certaines précisions concernant cette notion d'examen des caractéristiques génétiques en son article R. 1131-1, une liste d'examens étant énoncée, aucune précision n'a été apportée concernant les examens à visée scientifique, les examens dans le cadre d'un projet de recherche.

⁶²Article 16-10 du Code civil ; Deschenes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC. Human genetic research, DNA banking and consent: a question of « form »? Clin Genet 2001; 59:221–239 ; Beskow LM, Burke W, Merz JF, Barr PA, Terry S, Penchaszadeh VB. Informed consent for population-based research involving genetics. JAMA 2001; 286:2315–2321.

⁶³ 2e séance du mercredi 16 janvier 2002, compte rendu intégral disponible sur le site www.assemblee-nationale.fr.

⁶⁴ Ministère de la santé, dossier de presse du projet de loi relatif à la bioéthique, glossaire, 20 juin 2001.

⁶⁵ Caze de Montgolfier, S., Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre des recherches en génétique : état des lieux, historique, éthique et juridique. Thèse d'éthique médicale. Consultable en ligne sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique. 2002 ;

Une approche consiste à différencier le génome constitutionnel, auquel ferait référence le terme « caractéristiques génétiques constitutionnelles de la personne » de l'examen de l'ADN des prélèvements tumoraux. C'est l'approche retenue par l'Institut national du Cancer, sur la base d'une définition proposée par l'Académie de Médecine⁶⁶.

Dans le cadre d'une approche différente, la réflexion doit porter sur la protection de la personne par rapport à des données génétiques identifiantes, données qui comportent des spécificités⁶⁷.

L'ADN est sensible par rapport au fait que la donnée génétique est : 1) stigmatisante et discriminante (appartenance raciale mais aussi profil de pathologie), 2) révélatrice d'une identité familiale, 3) identifiante par la séquence des gènes et leur organisation.

Dans l'ADN tumoral ce qui est en jeu essentiellement c'est une caractéristique de la tumeur qui est de l'ordre du premier niveau. Une donnée génétique d'une tumeur est un élément qui est directement stigmatisant car elle peut discriminer un pronostic positif ou négatif, comme tout élément du dossier médical. Il nous semble donc, d'un point de vue formel, que la donnée génétique de la tumeur n'est pas plus stigmatisante qu'un élément lié à une pathologie hors données génétiques et que si cette donnée ne permet pas d'identifier la personne, son examen ne serait pas soumis au formalisme de l'article 16-10 du Code civil.

Ainsi, la procédure retenue pour l'examen des mutations sporadiques de cellules tumorales nous semble être celle de la non-opposition avec obligation d'information (article L. 1211-2 du Code de la santé publique) que nous détaillons plus loin dans notre exposé. Il est fortement recommandé au médecin de garder la trace dans le dossier médical de la délivrance de cette information et de la non-opposition du patient. Il nous semble qu'il s'agit d'un formalisme beaucoup plus souple que dans le cas d'analyse génétique permettant l'identification de la personne.

L'article L. 1131-1 du Code de la santé publique ajoute quant à lui une disposition importante, imposant au médecin des obligations en ce qui concerne la prévention à l'égard de la famille. Ne serait-il pas important de réfléchir à quelles seraient les obligations d'un chercheur obtenant des résultats génétiques individuels ?

- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.
Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche.
Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique.
Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.

⁶⁶ INCA, charte éthique pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie, 2006, page 12.

⁶⁷ UNESCO, Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée à l'unanimité et par acclamation le 16 octobre 2003 par la 32e session de la Conférence générale de l'UNESCO.

B. L'obtention d'échantillons biologiques humains à visée directe de recherche

1. Le cadre relatif à la recherche biomédicale

Avant les lois des 6 et 9 août 2004, la question de savoir si le fait de prélever des échantillons biologiques humains à visée directe de recherche ou si la création en soi d'une collection de matériel biologique humain nécessitait l'intervention d'un comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale par application du cadre légal applicable aux recherches biomédicales, n'était pas évidente en pratique. Il nous semble évident que le seul fait de prélever du matériel biologique humain à visée de recherche rendait automatiquement applicable le cadre protecteur dit Loi Huriet modifiée. En effet, sans cela, quelle sera la justification légale de l'accès au corps ? Concernant la création d'une collection, une étude avait montré que les CCPPRB estimaient qu'ils devaient être sollicités dans le cadre de la création d'une collection⁶⁸.

Nous allons étudier les changements opérés par les différents textes et la situation actuelle.

a) Présentation du cadre légal français relatif à la recherche biomédicale

Depuis le Code de Nuremberg en 1947⁶⁹ et la Déclaration d'Helsinki⁷⁰ de l'association médicale mondiale dont la première version a été adoptée en 1964, la protection des personnes dans le cadre de la recherche biomédicale est un sujet dont l'importance ne peut plus être niée.

A l'heure actuelle le droit français applicable aux recherches biomédicales est issu de la loi dite Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 telle que modifiée et introduite dans le Code de la santé publique.

⁶⁸ Moutel G, de Montgolfier S, Duchange N, Sharara L, Beaumont C et Hervé C, Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France

⁶⁹ Le Code de Nuremberg est en fait l'extrait d'un jugement du tribunal militaire américain rendu à Nuremberg en 1947, cas K. Brandt.

⁷⁰ Association médicale mondiale, Déclaration d'Helsinki, Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur les sujets humains, telle qu'adoptée en juin 1964 et modifiée en octobre 1975, octobre 1983, septembre 1989, octobre 1996, octobre 2000, et à laquelle a été ajoutée une note explicative en 2002 puis en 2004. En ligne sur le site de l'amm : www.wma.net/f/policy/b3.htm

Lorsque cette loi a été adoptée il n'existait pas de dispositions précises en droit français concernant la recherche biomédicale. Il a d'ailleurs été écrit que « *jusqu'en 1988 la recherche clinique se pratiquait en France de manière « sauvage », sous la seule responsabilité des médecins investigateurs, sans cadre normatif et le plus souvent sans l'accord explicite des personnes participant à ces recherches* »⁷¹. Cette loi est venue instaurer un cadre pour la recherche biomédicale, en mettant l'accent sur la protection des personnes. Les comités de protection des personnes (CPP), anciennement comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), chargés d'émettre des avis sur les projets de recherche biomédicale, sont au cœur du dispositif légal.

Quinze ans après l'adoption de la loi, la nécessité de modifier le droit français existant, qui a sans conteste amélioré la protection des personnes dans la recherche biomédicale, est apparue dans le cadre d'évaluations réalisées notamment par des travaux parlementaires⁷² mais également universitaires⁷³ et, d'opinions émises par des sociétés savantes, associations ou organismes⁷⁴, ainsi que des actes de la Conférence Nationale des CCPPRB⁷⁵.

En outre, la France est dans l'obligation de transposer en droit français la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments (la « Directive »)⁷⁶.

Par ailleurs, il était souhaitable de modifier tout le dispositif existant afin de ne pas créer deux régimes différents et de ne pas limiter la révision à la protection des personnes dans le cadre des essais cliniques de médicaments.

Le Gouvernement français a donc déposé le 21 mai 2003 un projet de loi relatif à la politique de santé publique auprès de l'Assemblée nationale.

⁷¹ Funck-Brentano, M., Difficultés d'application des lois encadrant la recherche clinique en France. La lettre du pharmacologue, 1998. 12(2).

⁷² Mattéi, J., La vie en questions : pour une éthique biomédicale, rapport au Premier ministre, in La documentation française, collection des rapports officiels. 1994. Huriet, C., Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, n°267. 2001.

⁷³ PHRC 98-115 L'évaluation des critères d'argumentation qui guident l'action et les avis des CCPPRB. Fauriel I., et al., Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. Thérapie. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.

Fauriel I., et al., Protection des personnes et recherche biomédicale en France : étude multicentrique de 10 CCPPRB. Presse Med, 2003. 32(40): p. 1887-1892.

⁷⁴ Lemaire, F., Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organisme et associations de malades. Réanimation, Ed. scientifiques et médicales Elsevier, 2001. 10(4): p. 435-8.

⁷⁵ Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP). Site internet : <http://cncp.med.univ-tours.fr>

⁷⁶ Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal Officiel de la Communauté Européenne L-121 du 1-5-2001, pages 34-44. Disponible sur: http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/l_12120010501fr.html.

Ce projet de loi comportait en son titre IV (Recherche et formation en santé) un chapitre II intitulé Recherches biomédicales.

Ce chapitre a été adopté dans le cadre de la loi relative à la politique de santé publique, adoptée le 9 août 2004, et est ainsi venu, i) modifier le droit français relatif aux recherches biomédicales sur l'homme et ii) transposer en droit français la Directive.

(1) Le champ d'application du cadre légal applicable aux recherches biomédicales

La loi de 2004 est venue remplacer les termes « *essais ou expérimentations* » par celui de « *recherches* ». L'exposé des motifs souligne en effet que ce terme correspond mieux au champ d'application de la loi, celle-ci s'appliquant non seulement aux essais ou expérimentations de nouvelles techniques ou de nouveaux produits, mais aussi aux recherches à visée cognitive.

Ainsi, le nouveau dispositif vise à s'appliquer aux « *recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » (article L1121-1 al 1 du Code de la santé publique modifié). Ces recherches sont désignées par les termes « *recherche biomédicale* ».

Or la loi ne donne aucune définition de la notion de « *recherches* ». Une telle précision aurait pourtant été souhaitable compte tenu du fait qu'à l'heure actuelle cette notion est mal appliquée en pratique. Il avait été rapporté dès 1994 par Jean-François Mattéi que de nombreuses personnes semblaient ignorer que le dispositif législatif ne s'appliquait pas seulement aux essais de médicaments, mais aussi aux recherches en psychologie ou aux expérimentations sur les réactions physiologiques dans des situations extrêmes. Jean-François Mattéi rapportait qu'en outre il arrive que les CCPPRB, saisis d'un dossier inhabituel, concernant pourtant une recherche sur l'homme, déclinent leur compétence⁷⁷.

Une exception a été créée en faveur des essais non interventionnels, à l'instar de la Directive, dans le cadre de laquelle le dispositif n'est pas applicable. Il s'agit des recherches biomédicales :

1° « *dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance* ».

⁷⁷ Mattéi, J., La vie en questions : pour une éthique biomédicale, rapport au Premier ministre, in La documentation française, collection des rapports officiels, p 64.

Une autre exception a par ailleurs été créée, mais cette fois-ci contrairement à la Directive, en faveur des recherches dites de soins courants :

2° « visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées. Les recherches ne peuvent être mises en oeuvre qu'après avis favorable, rendu dans un délai fixé par voie réglementaire, de l'un des comités de protection des personnes compétent pour le lieu où sont mises en oeuvre les recherches. La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de ces recherches, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 à l'exception des médicaments, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas du présent 2°. Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en oeuvre un nouvel avis favorable du comité ».

Le Sénat est venu préciser que sont plus particulièrement exclues certaines études réalisées avec des produits cosmétiques.

La question de ces recherches et de leur exclusion est significative du double but poursuivi par la loi relative à la politique de santé publique en ce qui concerne les recherches biomédicales : il s'agit d'une part, de protéger le droit des participants, sans pour autant, d'autre part, entraver la recherche.

Cette exclusion des essais non interventionnels et des recherches de soins courants est critiquée par un collectif d'associations de lutte contre le sida⁷⁸, qui estime qu'elle n'est pas justifiée et que de telles études doivent être soumises au même processus d'évaluation

⁷⁸ TRT-5 Commentaires et propositions sur le projet de révision de la Loi Huriet-Sérusclat, consultable à l'adresse internet suivante : <http://www.actupparis.org/article1265.html>.

scientifique et éthique que les autres recherches. Ce collectif juge dangereux que de telles études ne soient soumises à aucune instance pour vérification.

Toutefois, les chercheurs et médecins quant à eux ont souvent un souhait inverse.

Tout d'abord, le souhait a été émis d'une procédure allégée pour les essais visant à comparer les tests diagnostiques, traitements ou dispositifs déjà autorisés et validés en routine, et pour lesquels aucune contrainte particulière ne serait requise s'ils étaient mis en œuvre isolément, en dehors de l'essai comparatif proposé⁷⁹. La disposition visant à exclure du dispositif ces recherches devrait s'appliquer à ces essais comparatifs, pour autant qu'ils ne nécessitent réellement aucun acte supplémentaire.

Ensuite, les chercheurs et médecins estiment que cette exclusion est trop restrictive et devrait également inclure les recherches qui n'impliquent que des actes très simples. Ce souhait n'a pas été pris en compte par la loi.

Cette exception en faveur des essais non interventionnels et des recherches sur les soins courants a pour conséquence extrêmement novatrice de faire sortir du cadre légal formalisé des recherches biomédicales certaines recherches comportant des prélèvements d'échantillons biologiques humains, ce qui était impossible avant les deux lois d'août 2004. Ces recherches doivent alors remplir les autres conditions légales exposées dans le cadre de la présente étude (requalification des échantillons biologiques humains, prélèvement de sang à visée directe de recherche, dispositif de la loi cnil, examens des caractéristiques génétiques...).

(2) La procédure énoncée par le cadre légal applicable aux recherches biomédicales

La loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 a abandonné la distinction entre recherches avec bénéfice individuel direct et recherches sans bénéfice individuel direct. La directive⁸⁰ quant à elle n'opère pas cette distinction.

⁷⁹ Lemaire, F., Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organisme et associations de malades. Réanimation, Ed. scientifiques et médicales Elsevier, 2001. 10(4): p. 435-8.

⁸⁰ Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal Officiel de la Communauté Européenne L-121 du 1-5-2001, pages 34-44. Disponible sur: http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/l_12120010501fr.html.

Il est important de noter à ce sujet qu'en fait, si le chapitre traitant auparavant en droit français des recherches sans bénéfice individuel direct a été supprimé par la loi, une grande partie des dispositions s'y trouvant ont en fait été déplacées dans d'autres articles par la loi. Or, ces dispositions, protectrices des participants, sont en fait pour la plus grande partie étendues à toutes les recherches biomédicales. La nouvelle mouture législative offre donc une plus grande protection des participants à des recherches qualifiées autrefois d'avec bénéfice individuel direct.

Cette distinction a été remplacée par l'appréciation de la balance bénéfice-risque. Il est intéressant de noter que l'appréciation de la balance bénéfice-risque est souvent présentée comme une innovation du projet de loi alors qu'en fait elle existait déjà dans la loi. En effet, l'article L1121-2 alinéa 3 prévoyait d'ores et déjà cette appréciation. Ainsi, aucune recherche biomédicale ne pouvait être effectuée sur l'être humain « *si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche* ».

La directive quant à elle vise, dans le cadre de la balance bénéfice-risque, non seulement les risques mais aussi les inconvénients. Quant au bénéfice auquel le risque est comparé il s'agit du « *bénéfice individuel pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs* ». Cette prise en compte du bénéfice collectif nous semble plus appropriée car elle permet d'inclure les recherches sur les volontaires sains, qui sont bien entendu indispensables. La prise en compte de l'intérêt de la recherche, choisie par la loi et qui semble devoir intégrer ce bénéfice collectif nous semble trop vague.

En outre, la balance bénéfice-risque pose un problème majeur : c'est la finalité première de la recherche en tous cas sur le médicament que de déterminer les bénéfices escomptés et les risques encourus.

Cette prise en compte de la balance bénéfice-risque doit bien entendu prendre en compte les risques et les désagréments liés à l'accès au corps de la personne et aux prélèvements et collectes d'éléments et de produits effectués. Il est évident que des actes trop invasifs ou dangereux ne pourront pas être réalisés pour le seul bénéfice de la recherche, au mépris de la protection de la personne.

C'est dans ce cadre que la loi a ajouté certaines dispositions importantes concernant les conditions préalables à toute recherche biomédicale sur l'être humain, énoncées par l'article L 1121-2 du Code de la santé publique.

Aux conditions suivantes :

- 1) elle doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et une expérimentation préclinique suffisante ;
- 2) le risque prévisible encouru par les participants ne doit pas être hors de proportion avec i) le bénéfice escompté pour ceux-ci, ou ii) l'intérêt de la recherche en question ;
- 3) elle doit viser étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;

la loi a ajouté :

- 4) elle doit être conçue afin de réduire au minimum : la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient lié à la maladie ou à la recherche. Cette appréciation doit se faire en fonction du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement ;
- 5) l'intérêt des participants prime toujours celui des seuls intérêts de la science et de la société.

Les conditions que doit réunir la recherche biomédicale au titre de l'article L 1121-2 doivent être remplies avant le début de la recherche et leur respect doit être « constamment » maintenu.

Le principe de minimisation de la douleur et des autres inconvénients figure dans la Directive mais uniquement pour les mineurs et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et il paraît tout à fait souhaitable de l'étendre à tous les participants. Une recherche qui ne serait pas conçue afin de minimiser les inconvénients qui y sont liés pour les participants ne serait pas éthique.

Quant à la primauté de l'intérêt des participants sur ceux de la science et de la société, la Directive ne la prévoit là encore que pour les mineurs et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, mais la déclaration d'Helsinki et la convention d'Oviedo l'étendent à tous les participants. Il était donc normal que la loi française l'étende également. Toutefois, cette condition ne nous semble pas évidente à concilier avec le but de la très vaste majorité des recherches, qui est le développement des connaissances biologiques ou médicales sans intérêt direct aucun pour le participant.

La recherche biomédicale doit ensuite respecter certaines conditions dans le cadre de leur réalisation, énoncées par l'article L 1121-3 du Code de la santé publique.

Le cadre relatif aux recherches biomédicales comporte de nombreuses dispositions qui ne sont pas spécifiques à notre sujet. Ce qu'il est important de comprendre du point de vue de cette

étude c'est qu'une demande d'autorisation préalable de la recherche doit être demandée par le promoteur à l'autorité compétente, qui est soit la Direction Générale de la Santé, soit l'Afssaps, et que la recherche doit obtenir l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes.

b) Le cadre applicable aux échantillons biologiques humains prélevés dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale

Etrangement, la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, qui est venue modifier en profondeur le cadre légal applicable aux recherches biomédicales, n'a pas réellement pris en compte les échantillons biologiques humains dans le cadre des protocoles desdites recherches.

Les questions relatives aux échantillons biologiques humains ne sont traitées, dans la partie du Code de la santé publique tel que modifié notamment par les deux lois de 2004 et par le décret du 26 avril 2006⁸¹ relative aux recherches biomédicales, ne sont envisagées que du point de vue des demandes hors d'un protocole de recherche biomédicale.

Ainsi, l'article L 1123-7 qui énumère les éléments au regard desquels la validité de la recherche doit être évaluée ne mentionne pas les échantillons biologiques.

La seule mention relative aux échantillons se situe à la fin dudit article et vise la saisine du comité dans les conditions prévues à l'article L 1243-3 (déclaration hors projet de recherche biomédicale) du Code de la santé publique ou dans les conditions prévues à l'article L 1211-2 (requalification).

L'article L 1123-12 quant à lui mentionne la déclaration de la collection. Nous l'étudierons plus loin dans cette étude.

La partie réglementaire relative aux recherches biomédicales ne mentionne, elle non plus, les collections et les échantillons biologiques humaines uniquement hors du cadre des recherches biomédicales (article R1123-21 du Code de la santé publique).

Il nous semble toutefois impensable que le Comité de protection des personnes ne s'attache pas à vérifier que les règles concernant les échantillons (consentement à l'accès au corps, consentement au prélèvement...) ne soient pas respectées. Le Comité peut, à notre avis, vérifier ces points dans le cadre des éléments au regard desquels la validité de la recherche doit être évaluée.

⁸¹ Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales, JORF du 27 avril 2006.

En particulier, les points suivants énoncés par l'article L1123-7 devront être examinés par le Comité en tenant compte de la nécessité de l'obtention de matériel biologique humain pour la recherche :

1. la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
2. l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
3. la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
4. la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
5. la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
6. l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
7. la qualification du ou des investigateurs ;
8. les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
9. les modalités de recrutement des participants.

Pour résumer et clarifier certaines questions rencontrées en pratique de recherche : alors même que le cadre légal relatif à la recherche biomédicale ne mentionne pas spécifiquement le prélèvement d'échantillons biologiques humains et la constitution de collections de matériel biologique, il est tout à fait possible de prélever du matériel biologique humain dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale. La notice d'information au patient doit alors, selon nous, mentionner de manière précise les prélèvements effectués, leur raison d'être, la possibilité éventuelle de les garder à l'issue de la recherche, le lieu de leur conservation, les analyses qui vont être effectuées. En outre, il nous semble important que le formulaire de consentement mentionne expressément ces éléments ainsi que l'opposition éventuelle à leur garde le cas échéant. En revanche, si les chercheurs souhaitent effectuer des prélèvements à l'occasion d'une recherche biomédicale, sans que ceux-ci fassent partie du protocole, ce serait le cas du tube en plus ou du prélèvement supplémentaire (de côlon, de produit oculaire...), il est alors nécessaire que ces prélèvements soient permis dans un autre cadre : celui de

l'article L 1121-8-1 du Code de la santé publique pour le sang, ou celui du soin ou d'une autre recherche biomédicale pour les autres produits ou éléments.

Lorsqu'une collection de matériel biologique humain est utilisée dans le cadre d'un projet de recherche grâce à des prélèvements effectués dans un autre cadre, ce projet n'est pas alors un protocole de recherche biomédicale, qui nécessite l'implication de personnes et non pas simplement d'échantillons prélevés auparavant sur des personnes.

Nous traitons de toutes ces questions dans plusieurs de nos articles :

- Callies I.
La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments.
Daloz, dans le cadre du 3ème séminaire d'experts de l'IIREB décembre 2003.
- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.
Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.
- Fauriel I, Moutel G, Duchange N, Callies I, Francois I, Huriel C, Herve C.
Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees.
Regul Toxicol Pharmacol. 2004 Dec;40(3):312-8.
- Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve C.
Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) français. Thérapie. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.
- de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Callies I, Sharara L, Beaumont C, Feingold J, Herve C.
Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees.
Eur J Med Genet. 2006 Mar-Apr;49(2):159-67.

2. Le cas particulier du sang : une nouvelle exception prévue par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004

Nous avons vu précédemment que le législateur avait créé un nouveau régime spécifique au sang par l'insertion d'un nouvel article L. 1221-8-1 au sein du Code de la santé publique.

Le législateur a précisé concernant le sang et ses composants les différentes cas de figures de collecte se présentant : dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale, d'une activité à finalité médicale ou de création d'une collection. S'il s'agit d'une activité de recherche biomédicale, le cadre protecteur des articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique (cadre loi Huriet-Sérusclat modifiée) s'applique alors.

Or ceci pose une première difficulté quant au champ d'application de cet article. Quels sont les critères exacts à appliquer afin de savoir si la constitution d'une collection composée d'échantillons de sang rentre dans la catégorie activité de recherche biomédicale (articles L. 1121-1 et s. du Code de la santé publique) ou au contraire dans la catégorie régime spécifique au sang (articles L. 1221-8-1 puis L. 1243-3 du Code de la santé publique) ?

Le régime issu du cadre loi Huriet-Sérusclat modifiée ne s'appliquerait pas aux recherches et donc aux prélèvements de sang effectués dans le cadre des recherches biomédicales qui constitueraient des essais non interventionnels ou des recherches sur les soins courants. A contrario, dès lors qu'un acte serait pratiqué de manière inhabituelle, le cadre protecteur issu de la loi Huriet-Sérusclat modifiée s'appliquerait. Est-ce le cas lorsqu'une prise de sang supplémentaire est effectuée⁸² ? Il nous semble que règne une grande confusion dans l'articulation entre ces deux régimes, qu'il est impératif de clarifier.

L'intérêt du nouveau régime est de clarifier les situations de recherche dans lesquelles les médecins/chercheurs effectuent un prélèvement de sang isolé. **Ce régime peut avoir pour application d'encadrer la pratique « du tube en plus » qui consiste, lors du prélèvement à prélever un peu plus de sang que nécessaire. La pratique du « fond de tube », c'est-à-dire d'un prélèvement de sang qui après utilisation est en partie non utilisé, est encadrée par l'article L 1211-2 qui permet la requalification des éléments.**

Nous exposons ci-dessous les modalités de prélèvement du sang et de ses composants dans une finalité de constitution de collection en nous attachant à distinguer les points positifs et négatifs de la nouvelle procédure.

Les points positifs que nous relevons sont les suivants :

Dans tous les cas, le nouveau régime impose le respect de certains principes essentiels, applicables au sang, par renvoi aux articles L. 1221-3, L. 1221-4 et L. 1221-6 du Code de la santé publique.

⁸² Un élément de la confusion est dû au fait que lors des débats parlementaires du projet de loi relatif à la politique de santé publique, Jean-François Mattéi, Ministre de la santé, a répondu par l'affirmative à la question de savoir si « lorsque ces recherches n'entraînent pour les intéressés qu'une prise de sang », il s'agissait bien de protocoles de recherche entrant dans le cadre dit loi Huriet-Sérusclat modifiée.

Un de ces principes, essentiel, est que le prélèvement ne peut être effectué qu'avec le consentement du donneur (alinéa 1 article L. 1221-3 du Code de la santé publique).

En outre, le prélèvement doit être effectué par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité (alinéa 1 article L. 1221-3 du Code de la santé publique).

Autre principe essentiel dont le respect est exigé : le caractère bénévole du don est rappelé (alinéa 2 article L. 1221-3 du Code de la santé publique).

Concernant la sécurité sanitaire des prélèvements utilisés dans le cadre de la recherche, des précisions sont apportées. L'obtention des résultats des analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles ne sera pas un préalable nécessaire à l'utilisation du sang, de ses composants et de leurs dérivés à des fins de recherche (article L. 1221-4 du Code de la santé publique). Cette disposition viserait à « *ne pas pénaliser la recherche* »⁸³.

L'alinéa 2 de l'article L. 1221-8-1 du Code de la santé publique traite spécifiquement du cas de la constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains. Il est prévu dans cet alinéa que si le sang ou ses composants sont prélevés pour constituer directement une collection, il existe une obligation de procédure de déclaration, tant auprès du Ministère qu'auprès d'un comité de protection des personnes (par renvoi aux articles L. 1243-3⁸⁴ et L. 1243-4⁸⁵ du Code de la santé publique). Nous détaillerons ces points plus loin dans notre exposé.

Enfin, le texte (alinéa 3) traite des cas où ces prélèvements de sang à finalité directe de constitution de collection effectués à l'alinéa précédent sont faits sur des personnes vulnérables. Il s'agit des : femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent, mineurs, majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement, personnes privées de liberté, personnes hospitalisées sans leur consentement, personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que la recherche. Dans ces cas, le Comité de protection des personnes qui serait saisi au moment de la constitution de la collection (dans le cadre de l'article L. 1243-3 du Code de la santé publique) devra s'assurer, en outre, que la collection est destinée à des recherches qui ne pourraient être effectuées sur une autre catégorie de la population avec une efficacité comparable.

Les points négatifs à discuter sont les suivants :

⁸³ 2e séance du mercredi 10 décembre 2003, assemblée nationale, consultable sur le site internet de l'assemblée nationale : www.assemblee-nationale.fr.

⁸⁴ Constitution d'une collection par un organisme pour les besoins de ses propres programmes de recherche

⁸⁵ Constitution de collections ou en tous cas conservation et préparation de tissus et cellules par un organisme en vue de leur cession pour un usage scientifique.

Si le sang est prélevé en vue de la création directe d'une collection, il faudrait alors que les prélèvements ne comportent que des « *risques négligeables* ». Cette précision est essentielle étant donné que la finalité de ce régime est de sortir ces prélèvements du cadre protecteur. Si une telle dérogation apparaissait acceptable lorsque les risques sont négligeables, encore faut-il définir ce que l'on entend par cette expression. Le cas échéant le risque de dérive serait possible avec un glissement insidieux tendant à une logique de minimisation des risques. Parle-t-on de risque par rapport au geste de prélèvement ou aux utilisations qui en seront faites ? Qu'entend-on par négligeable ? Qui évaluera ces risques ? Les comités de protection des personnes seront-ils mandatés pour évaluer ceux-là avec une procédure simplifiée ? Enfin, qui gèrera la notion de risques pour les utilisateurs c'est-à-dire les risques sanitaires liés au stockage d'échantillons biologiques ? Ces questions mériteraient clarification tout en proposant une procédure simplifiée de manière à bien appréhender les différents cas de figure. Par ailleurs, les principes de l'indemnisation des conséquences dommageables et de l'obligation d'assurance applicables aux recherches biomédicales, tels que définis à l'article L. 1121-10 du Code de la santé publique, s'appliqueraient. Or ce renvoi nous semble inadéquat dans la mesure où si ces prélèvements ne comportent pas de risques ou simplement des risques négligeables, pourquoi imposer une obligation d'assurance ? Ceci est une contradiction majeure (obligation qui pèse sur un promoteur). A l'opposé, si ces prélèvements comportent effectivement des risques, pourquoi alors leur appliquer un régime moins protecteur des personnes ? Soulignons enfin qu'il est fait mention d'un promoteur alors qu'en pratique cette notion n'existe que dans le cadre dit de la loi Huriet-Sérusclat modifiée. Qui sera alors reconnu comme promoteur dans le cadre de ce genre d'études sur le sang et quelles seront les réelles responsabilités ?

Enfin, il nous semble que le nouvel article spécifique au sang aurait pu intégrer d'autres produits potentiellement collectés pour créer une collection sans acte invasif sur la personne comme par exemple la salive et l'urine mais également les larmes, la sueur et le lait maternel, dont il n'est nullement fait mention.

Nous traitons de ces questions dans l'article suivant :

- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.
Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche.
Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique.
Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.

C. La requalification du matériel biologique humain en vue d'une utilisation dans le cadre de la recherche

1. Les différents cas visés

La question de la requalification du matériel biologique humain en vue d'une autre utilisation, notamment dans un cadre de recherche, couvre plusieurs types de situations. Il peut s'agir des cas suivants :

- des prélèvements sont effectués dans le cadre du soin, à visée diagnostique ou thérapeutique, et sont ensuite utilisés dans le cadre de la recherche ;
- des prélèvements sont effectués dans le cadre d'une recherche et sont ensuite réutilisés dans le cadre d'une autre recherche.

a) La requalification du soin vers la recherche

Ce cas concerne en fait une multitude de situations.

Dans le cadre d'une opération chirurgicale, des éléments sont prélevés, c'est ainsi le cas des tumeurs par exemple. L'anatomopathologiste va conserver à visée diagnostique une partie de ses éléments, en application de ses règles de bonnes pratiques et une autre partie pourra être requalifiée à visée de recherche.

Ce cas recouvre également ce qui a longtemps était désigné par la catégorie fourre-tout de déchets ou résidus opératoires.

Il est indiqué dans la charte éthique pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie de l'INCA⁸⁶, que « *les échantillons prélevés dans le cadre du soin et conservés dans les tumorothèques doivent pouvoir bénéficier aux programmes de recherche* ». Il est ajouté qu' « *il est de bonne pratique médicale de conserver, au-delà de son utilisation à des fins de recherche, dans l'intérêt potentiel du patient, tant que ce patient est en vie et chaque fois que possible, un fragment de la tumeur initialement prélevée au cas où une nouvelle thérapeutique ciblée serait découverte* ».

Préalablement à la loi de bioéthique du 6 août 2004, seul l'article L.1245-2 du Code de la santé publique traitait spécifiquement des résidus opératoires. Cet article disposait : « *Les tissus, cellules et produits du corps humain prélevés à l'occasion d'une intervention médicale*

⁸⁶ INCA, charte éthique pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie, 2006.

et le placenta, lorsqu'ils sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure, sont soumis aux seules dispositions des articles L.1211-3 à L.1211-9 et du chapitre III du présent titre ».

Cette disposition visait les résidus opératoires lorsqu'ils sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure. En effet, ces résidus humains sont normalement détruits au même titre que tous les déchets d'activités de soins, c'est même une obligation édictée par l'article R. 44-2 du Code de la santé publique à laquelle l'article L.1245-2 fait, en quelque sorte, exception.

Cette disposition a été légèrement modifiée par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique qui dispose désormais au sein du même article *« les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale dans l'intérêt de la personne opérée, ainsi que le placenta, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation »*. L'article renvoie également à différentes dispositions.

La nouvelle version de cet article prévoit donc spécifiquement les fins scientifiques et prévoit un régime de non-opposition.

Toutefois, la loi n'est pas venue combler certaines lacunes de la législation antérieure.

La législation actuelle couvre seulement les tissus, cellules et produits du corps humain, les organes ne sont pas pris en compte ce qui conduit à un vide juridique les concernant. Or il existe actuellement des situations où des organes entiers sont prélevés. Ainsi se développe la pratique des « greffes en domino » qui consiste à prélever le cœur sain et les poumons malades d'un patient pour lui greffer un bloc cœur-poumons. Des fragments osseux prélevés lors de la pose d'une prothèse de hanche sont également conservés en vue d'une utilisation ultérieure.

Le placenta est expressément visé par l'article mais pas le cordon ombilical. Il est logiquement assimilé au placenta et le régime des résidus opératoires lui est appliqué. Toutefois, le nouvel article parle d'intervention chirurgicale et non plus d'intervention médicale. Un accouchement par voie basse constitue-t-il une intervention chirurgicale ?

En revanche, selon l'interprétation communément admise, l'embryon ou le fœtus mort après interruption de grossesse, ainsi que les tissus, cellules et produits qui en sont issus, n'entrent pas dans le champ d'application de l'article L.1245-2. En effet, ni cet article, ni même les travaux préparatoires n'y font référence alors que le placenta a été expressément rajouté dans le texte au cours des débats parlementaires.

Les obligations imposées sont restreintes :

Par renvoi à d'autres dispositions du titre premier, l'article L.1245-2 du Code de la santé publique soumet les résidus opératoires à un certain nombre de principes et de règles relatives au prélèvement d'éléments et à la collecte de produits du corps humain, à savoir :

- le principe de non-publicité (L.1211-3)
- le principe de gratuité (L.1211-4). Notons que ce principe s'applique au prélèvement ou à la collecte et ne concerne pas la circulation ultérieure qui, elle, peut se faire à titre onéreux. La Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine adoptée dans le cadre du Conseil de l'Europe précise, en ce sens, que "*le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit*". Il doit y avoir transformation avant toute commercialisation.
- le principe d'anonymat (L.1211-5)
- les règles de sécurité sanitaire (L.1211-6)
- les règles de vigilance (L.1211-7)

Il renvoie également au respect des dispositions édictées dans le chapitre III intitulé « Préparation, conservation et utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés »

Par contre, n'est pas visé l'alinéa 1 de l'article L.1211-2 qui prévoit le consentement du donneur avant tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits.

C'est la loi relative à la bioéthique qui est venue ajouter la notion d'information et de non-opposition de la personne. Nous étudions cette notion plus loin dans cette étude.

Cependant, cette absence d'exigence du consentement va toujours à l'encontre de l'avis rendu par le Groupe européen d'éthique (GEE) le 27 juillet 1998 à propos des « aspects éthiques des banques de tissus humains » qui rappelle la nécessité qu'il y a à informer le donneur « *d'autant plus que les tests effectués pour vérifier la sécurité sanitaire des tissus ne peuvent être faits qu'avec le consentement de la personne concernée* ». Le GEE précise que le consentement répond à un principe éthique fondamental en Europe⁸⁷.

b) La requalification de la recherche vers la recherche

Du matériel biologique humain est prélevé dans le cadre d'une recherche, soit dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale régi par le cadre dit Loi Huriet modifié des articles L.

⁸⁷ Sur cet avis, cf. H. Gaumont-Prat, « Aspect éthique des banques de tissus humains », Dalloz 1999 SC 344.

1121-1 et suivants du Code de la santé publique, soit dans le cadre d'une recherche ne répondant pas à la définition de ce cadre. Ce deuxième cas vise le nouveau régime applicable au sang mais également le cas des soins courants que nous avons détaillé.

Ces deux cas peuvent par ailleurs viser le cas de recherches effectuées sur des échantillons prélevés précédemment, dans une autre recherche.

2. Le régime applicable

a) Le cadre légal français

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 a permis une évolution notable du droit en ce qui concerne la requalification des échantillons humains pour la recherche. Le nouvel alinéa 2 de l'article L 1211-2 du Code de la santé publique permet expressément l'utilisation des échantillons à une fin autre que celle prévue au moment du prélèvement si des critères de protection des personnes sont respectés lors de cette nouvelle orientation donnée aux prélèvements.

Cette évolution crée enfin un cadre face à une pratique courante en recherche jusqu'ici se faisait sans procédure claire. Il s'agit notamment de l'utilisation à visée de recherche d'exérèses (pièces et déchets) opératoires, mais également du sang et des urines.

Ainsi, cette utilisation à une fin différente serait possible si :

- i) la personne est dûment informée au préalable de cette autre fin et
- ii) qu'elle n'émet pas d'opposition (s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur sous tutelle, la faculté d'opposition appartient alors aux titulaires de l'autorité parentale ou au tuteur).

Cette information devra donc être délivrée avant l'utilisation secondaire avec toutes les difficultés pour retrouver les personnes concernées. Cette procédure pourrait être évitée si ce point était inclus dans la réflexion initiale et dans le consentement qui accompagne le moment du prélèvement.

Deux dérogations à l'information sont créées : 1) quand il est impossible de retrouver la personne concernée (ce qui inclut le cas du décès : réponse du Ministère de la Recherche à une de nos questions), ou 2) lorsqu'un Comité de protection des personnes, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire.

Ces dérogations ne sont pas admises quand il s'agit de prélèvements de tissus ou cellules germinaux.

L'idée de l'ensemble de ces propositions relatives à la démarche de recherche est de permettre de discuter avec le participant de sa traçabilité (notamment changement d'adresse) au cas où un élément informatif devrait lui être communiqué mais aussi où des éléments nécessaires à la recherche manqueraient. C'est notamment le cas pour l'examen d'une caractéristique génétique où la question du retour des résultats apparaît importante si la donnée est informative pour le devenir du patient ou pour ses proches. Tout concourt à penser qu'un patient qui a été correctement associé à un processus de recherche est mieux sensibilisé et plus facile à contacter à moyen et long terme.

Au moment du vote de la loi, nous considérons que la nouvelle procédure proposée était simple à mettre en œuvre auprès du patient. Par ailleurs, nous considérons que les CPP qui interviendraient parallèlement dans le cadre de la constitution ou de la réorientation d'une collection, comme nous le verrons ci-dessous, joueraient un rôle qui serait alors beaucoup plus souple qu'actuellement dans la mesure où ils n'auraient qu'à valider les procédures d'information et de consentement tout en tenant compte de la pertinence éthique et scientifique du projet, sans lourdeurs administratives, obligation de promoteur et d'assurance.

b) Un nouveau cadre qui soulève de nombreuses questions

Depuis le vote de la loi, nous avons étudié de manière plus pratique ces nouvelles dispositions et les discussions avec les équipes de recherche, les différents organismes et les membres des CPP nous ont permis de soulever un certain nombre de questions.

(1) L'information de la personne

L'interrogation principale tient à l'information de la personne. En effet, l'utilisation secondaire n'est possible que si la personne est dûment informée de la nouvelle fin projetée. L'information, pour être valable, doit être suffisamment précise. Or, une information délivrée avant le prélèvement ne pourra pas toujours comporter tous les détails nécessaires. On ne connaît pas la position des autorités quant à ce que cette information doit contenir et les CPP ne se sont pas encore prononcés. Toutefois, s'agissant de la protection de la personne, on peut estimer qu'elle doit être informée quant aux points suivants :

- la finalité de la recherche : projet ou programme de recherche ? L'indication d'une pathologie suffit-elle ?
- l'équipe de recherche et la personne à contacter,
- le lieu de conservation des échantillons,
- la durée de la conservation

- les données associées (application de la loi relative à l'informatique et aux libertés)

Il nous semble par ailleurs essentiel que l'information soit donnée personnellement à la personne.

Or une telle information est souvent impossible dans le cadre de la réutilisation. En effet, certains organismes recueille des échantillons en vue de leur cession ultérieure à des équipes de recherche, sur la base de projets qu'ils ne connaissent pas encore. C'est le cas notamment des banques d'échantillons pour les maladies rares.

Ensuite, il n'est pas toujours possible de donner l'information en personne une fois le prélèvement réalisé.

Enfin, il n'est pas toujours souhaitable de retourner vers la personne d'un point de vue éthique. Ainsi, reparler d'un cancer à une personne qui cherche à l'oublier depuis dix ans sous prétexte qu'on a conservé un échantillon de tumeur que l'on souhaite réutiliser n'est peut-être pas souhaitable.

Les Comités de protection des personnes, dans le cadre de la procédure de dérogation, auront donc un rôle essentiel à jouer dès lors que le moment de la recherche sera éloigné du moment du prélèvement.

(2) La preuve de la non-opposition

L'article L 1211-2 alinéa 2 du Code de la santé publique n'exige pas un consentement écrit.

Toutefois, comme nous l'avons vu, un consentement écrit peut être nécessaire du fait d'une autre disposition du code. Ce sera le cas pour l'examen des caractéristiques génétiques notamment. L'assistance-publique des hôpitaux de Paris a saisi la Direction Générale de la Santé afin de savoir si les dérogations prévues par l'article L 1211-2 alinéa 2 constituait un texte spécial venant déroger au texte général du Code civil sur l'examen des caractéristiques génétiques. Cela nous semble souhaitable mais hautement improbable dans le cadre de la logique juridique. En effet, le texte concernant les dérogations se trouve dans un code différent. En outre, le texte énoncé par le Code civil a une portée très générale. Enfin, le texte concernant les dérogations ne déroge pas expressément au texte du Code civil.

Cela est d'autant plus regrettable que si le texte du Code civil reçoit une interprétation large il risque fort de faire perdre une grande partie de son intérêt à la procédure allégée de la non-opposition.

Enfin, la loi cnil s'applique bien entendu à ces dispositions, ce qui nécessite souvent là aussi un écrit.

La preuve de la non-opposition doit être faite par écrit. C'est-à-dire que la procédure décrivant la non-opposition doit être consignée par écrit et des notes écrites doivent être prises par le praticien par exemple dans le dossier médical du patient. Il est également recommandé de remettre un document écrit au patient.

En conclusion, il nous semble que cette procédure allégée est, en l'état actuel, très proche d'une procédure de recueil du consentement. Nous souhaiterions qu'un guide de bonnes pratiques établisse des recommandations afin de permettre aux équipes de comprendre comment suivre cette procédure sans risquer de se tromper.

c) Autres normes et recommandations

L'article 22 de la Convention pour la protection des Droits de l'homme et de la biomédecine⁸⁸ intitulé « *Utilisation d'une partie du corps humain prélevée* » prévoit que « *Lorsqu'une partie du corps humain a été prélevée au cours d'une intervention, elle ne peut pas être conservée et utilisée dans un but autre que celui pour lequel elle a été prélevée que conformément aux procédures d'information et de consentement appropriées* ».

L'article 12 de la recommandation du Conseil de l'Europe sur la recherche utilisant du matériel biologique humain⁸⁹ préconise l'obtention d'un consentement ou d'une autorisation appropriée. Il y est en outre ajouté que le moment de l'information et du consentement devra, lorsque cela est possible, être préalable au prélèvement du matériel biologique.

Cette recommandation du Conseil de l'Europe préconise en outre, en son article 22 intitulé « *Matériels biologiques identifiables* » une démarche en deux temps concernant l'utilisation secondaire, lorsque le projet de recherche ne relève pas du champ du consentement éventuellement donné auparavant :

- i) des efforts raisonnables doivent être faits pour joindre la personne en vue de l'obtention de son consentement à l'utilisation proposée ;
- ii) si la personne ne peut pas être jointe par des efforts raisonnables, une évaluation indépendante est alors nécessaire afin de s'assurer que : a) la recherche présente un intérêt important sur le plan scientifique ; b) les buts de la recherche ne peuvent être raisonnablement atteints en utilisant du matériel biologique pour lequel un

⁸⁸ Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997.

⁸⁹ Recommandation Rec(2006)4 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine, adoptée par le Comité des Ministres le 15 mars 2006, lors de la 958^e réunion des Délégués des Ministres, www.coe.int/T/F/Affaires_juridiques.

consentement peut être obtenu, et c) que la personne concernée n'a pas formulé d'opposition à une telle utilisation.

Les Comités de protection des personnes pourraient remplir cette mission d'évaluation indépendante sur la base des critères ainsi préconisés par le Conseil de l'Europe.

La charte de l'INCA⁹⁰ recommande i) l'information de la personne par oral, réalisée par un professionnel de santé, ii) la remise d'une information écrite au patient lors de l'entretien, et iii) que le professionnel s'assure de l'absence d'opposition de la personne, et le signifie en signant et datant le double du document d'information conservé au dossier médical de la personne sous une mention précisant que la personne n'a pas exprimé d'opposition.

Ce que nous recommandons concernant la question essentielle de la requalification :

- 1) Une information comportant les points suivants :**
 - la finalité de la recherche de manière aussi précise que possible et indiquant notamment la pathologie, le domaine de recherche concerné,
 - l'équipe de recherche et la personne responsable à contacter,
 - le lieu de conservation des échantillons,
 - la durée de la conservation,
 - les données associées.
- 2) En cas de changement substantiel de finalité une nouvelle information devra être donnée**
- 3) Un consentement devra être recueilli si possible préalablement au prélèvement.**
- 4) Dans le cas où un tel consentement n'aura pas pu être recueilli et une telle information n'a pas pu être donnée ainsi qu'en cas de changement substantiel de finalité, des efforts documentés doivent être mis en œuvre afin de retrouver la personne et de recueillir son consentement.**
- 5) Dans le cas où ces efforts ne sont pas fructueux ou dans le cas où la personne est décédée, l'équipe pourra alors s'adresser au Comité de protection des personnes compétent qui s'assurera que : a) la recherche présente un intérêt important sur le plan scientifique ; b) les buts de la recherche ne peuvent être raisonnablement atteints en utilisant du matériel biologique pour lequel un consentement peut être**

⁹⁰ INCA, charte éthique pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie, 2006, page 12.

obtenu, et c) que la personne concernée n'a pas formulé d'opposition à une telle utilisation.

Nous avons traité de ces questions dans les articles suivants :

- Callies I.
La constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains dans un but scientifique : présentation et questionnements.
Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.
- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.
Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.
- de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Callies I, Sharara L, Beaumont C, Feingold J, Herve C.
Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees.
Eur J Med Genet. 2006 Mar-Apr;49(2):159-67.

D. Les Comités de protection des personnes : des comités d'éthique de la recherche ?

Les protocoles de recherche chez l'être humain sont examinés en France par des comités, renommés par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Comités de protection des personnes (CCP). Ils étaient auparavant appelés CCPPRB (comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales). Il s'agit de comités multidisciplinaires dont la composition et les missions ont considérablement été modifiées suite à l'adoption des deux lois du 6 et du 9 août 2004.

On s'est beaucoup interrogé sur la mission exacte de ces comités.

Nous avons constaté dans une de nos études⁹¹ que les critères qui font qu'un dossier obtient un avis défavorable sont d'ordre scientifique et concernent principalement des problèmes dans la méthodologie. La doctrine a pu estimer que, dans leur intitulé même, ils ne sont ni comités scientifiques ni comités éthiques⁹². D'éminents auteurs⁹³ ont estimé qu'il ne s'agirait que de

⁹¹ Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve C. , Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) français. Therapie. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.

⁹² Demarez J-P. Les comités de protection. La lettre du pharmacologue 1991 ; 7 (5) : 230-5.

comités administratifs ayant pour objet d'examiner si tous les éléments du dossier sont en rapport avec la protection des personnes. Ceci pose question par rapport à certains arguments avancés lors du débat concernant la révision de la loi à l'Assemblée nationale : les députés ont affirmé le caractère administratif des comités qui ne sont là que pour juger du respect des dispositions légales et réglementaires. Dans cet esprit, le Ministre de la Santé a déclaré, lors de la deuxième journée d'examen en séance publique du 9 octobre 2003 concernant le chapitre II du titre IV du projet de loi relatif à la politique de santé publique: « *J'ai bien examiné la question en 1994 à propos de la loi de bioéthique. Ces comités n'ont aucune compétence éthique ni scientifique : ils ont pour objet de vérifier que la loi de 1988 est respectée* »⁹⁴. Or notre étude montre que les avis défavorables des comités sont motivés par des arguments principalement scientifiques, puis éthiques et, en tout dernier lieu seulement, administratifs.

Cette position de la doctrine et du Ministre de la santé est fort gênante. En effet, les CPP sont seuls réels comités d'éthique de la recherche dotés d'un statut légal dont nous disposons en France. Or les comités d'éthique de la recherche sont essentiels pour les recherches sur l'être humain. Ainsi, un comité des éditeurs de grandes revues internationales à comité de lecture⁹⁵ exige dorénavant que différents critères soient remplis dans le cadre d'un enregistrement des essais cliniques sur un registre remplissant certaines conditions, pour qu'une publication des résultats soient envisagé par leurs équipes. Parmi ces critères figure l'évaluation éthique de la recherche. Il est en effet exigé que l'étude ait, au moment de l'enregistrement, reçu l'autorisation appropriée d'un comité d'éthique.

Le rôle des comités sera alors primordial pour analyser et suivre au cours de la vie d'une collection ses utilisations successives : il serait intéressant de réfléchir à des moyens simples et rapide pour soumettre des projets d'utilisation et réutilisation à un comité. L'évaluation initiale du projet est bien sûre fondamentale et des saisines par procédure simplifiée permettrait de suivre la vie de la collection. Il est important de comprendre que le législateur créé un régime spécifique afin d'une part de clarifier une situation jusqu'à maintenant floue, mais afin d'autre part d'assurer un évaluation simplifiée moins contraignante que l'application

⁹³ Gaudemet Y, Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Le bilan juridique. La semaine juridique (JCP) 1993 ; 8 : 89-93. Houdart L. Loi Huriot-Sérusclat : les nouvelles modifications apportées par la loi du 25 juillet 1994. JuriSanté actualités 1994 ; 8 : 4-11.

⁹⁴ 2^{ème} séance du 9 octobre 2003, débats, consultables sur le site internet de l'Assemblée Nationale : www.assemblee-nationale.fr

⁹⁵ De Angelis et al, N Engl J Med 351 ;12, 1250-1251 et N Engl J Med 352 ;23, 2436-2438.

telle quelle de la loi Huriet-Sérusclat⁹⁶ modifiée. Dans des études précédentes nous avons pu montrer que le régime légal précédent ne permettait pas d'obtenir les résultats escomptés en ce qui concerne la protection des personnes⁹⁷.

Néanmoins, l'article L. 1243-3 précise pour le cas des projets de recherche biomédicale intégrant une collection que seules les dispositions issues de la loi Huriet-Sérusclat modifiée auraient vocation à s'appliquer dans ce cas. La séparation créée opère une distinction entre les collections liées à un projet de recherche biomédicale et celles qui ne le sont pas : ce qui nous semble peu pertinent. Ne serait-il pas plus logique que les comités intègrent leur nouvelle mission pour toutes les collections qu'elles fassent ou non partie d'un projet de recherche biomédicale ? Dans ce dernier cas, l'évaluation de la collection se réalisera dans le même temps que l'évaluation du projet de recherche biomédicale. De plus la visibilité des collections sur le territoire national permis par la déclaration au ministère sera de fait incomplète, puisque tous les projets de recherche biomédicale intégrant une collection n'en feront pas partie à moins toutefois que les CPP ou l'autorité compétente ne se chargent de la transmission.

Nous avons traité de ces questions dans les articles suivants :

- Callies I.
La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments.
Dalloz, dans le cadre du 3ème séminaire d'experts de l'IIREB décembre 2003.
- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C.
Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.
- Fauriel I, Moutel G, Duchange N, Callies I, Francois I, Huriet C, Herve C.
Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees.
Regul Toxicol Pharmacol. 2004 Dec;40(3):312-8.
- Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve C.

⁹⁶ Rapport N° 761 (2ème partie) enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 1er avril 2003, fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi, modifié par le Sénat relatif à la bioéthique, par M. Pierre-Louis FAGNIEZ, Député.

⁹⁷ Caze de Montgolfier, S., Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre des recherches en génétique : état des lieux, historique, éthique et juridique. Thèse d'éthique médicale. Consultable en ligne sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique. de Montgolfier, S., et al., Evolution of the missions of research ethics committees: multicentric analysis of the evaluation of the constitution and use of biobanks by 28 committees in France. 2004.

Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) français. *Thérapie*. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.

- de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Callies I, Sharara L, Beaumont C, Feingold J, Herve C.
Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees. *Eur J Med Genet*. 2006 Mar-Apr;49(2):159-67.

E. Les données associées aux échantillons

1. Les dispositions de la loi « cnil » relative à l'informatique et aux libertés

En droit français, la protection des données personnelles est assurée par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.⁹⁸

En 2004, une loi modifiant la loi « informatique et libertés » a été votée dans le domaine qui concerne la présente étude⁹⁹. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est chargée de l'application du dispositif légal.

Les nouvelles règles s'appliquent aux traitements qui n'ont pas été déclarés à la CNIL et à ceux dont l'instruction n'est pas terminée avant la publication de la loi modificative.

En ce qui concerne les traitements dont la mise en oeuvre est régulièrement intervenue avant la publication de la loi modificative, ils devront le cas échéant être mis en conformité avec les nouvelles règles de fond dans un délai de trois ans.

Un des points très étonnants de cette réforme est que cette loi relative à l'informatique concerne désormais un domaine beaucoup plus large que les traitements automatisés.

Ainsi, la loi s'applique aux traitements automatisés ou non automatisés de données à caractère personnel. Un traitement de données à caractère personnel est défini comme « *toute opération ou tout ensemble d'opérations portant sur de telles données, quel que soit le procédé utilisé, et notamment la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, ainsi que le verrouillage, l'effacement ou la destruction* »¹⁰⁰.

Nous comprenons qu'ainsi toute collecte de données à caractère personnel déclenche l'application du dispositif légal.

La loi énonce les conditions de la licéité des traitements de données à caractère personnel. Les traitements qui ne respecteraient pas les conditions ainsi énoncées seraient donc illégaux. Ces

⁹⁸ Les rapports parlementaires, consultables sur les sites internet de l'Assemblée Nationale (www.assemblee-nationale.fr) et du Sénat (www.senat.fr) et en particulier le rapport n°218 d'Alex Turk, sénateur. Le site internet de la cnil : www.cnil.fr. La refonte de la loi sur l'informatique, les fichiers et les libertés devant le Conseil constitutionnel, par Jean-Eric Schoettl, Conseiller d'Etat, Petites Affiches 11 août 2004 n°160.

⁹⁹ Loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, JORF du 7 août 2004.

¹⁰⁰ Article 2 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

conditions sont énoncées au chapitre II de la loi dont l'article 7 indique notamment qu'un « *traitement de données à caractère personnel doit avoir reçu le consentement de la personne concernée* ».

La loi précise ensuite qu'il est interdit de collecter ou de traiter certaines catégories de données et en particulier pour le domaine qui nous intéresse : les origines raciales ou ethniques et les données qui sont relatives à la santé ou à la vie sexuelle des personnes (article 8). Il est toutefois heureusement prévu que cette interdiction ne s'applique pas dans certains cas et en particulier : le cas où la personne a donné son consentement exprès au traitement et les traitements nécessaires à la recherche dans le domaine de la santé selon les modalités des articles 53 et suivants.

Ainsi, pour toute collecte ou traitement de données personnelles, c'est-à-dire de données pouvant permettre de remonter directement ou indirectement à la personne, un consentement est nécessaire. En outre, certaines catégories de données ne peuvent pas être collecter ou traiter, en particulier les données ethniques, relatives à la vie sexuelle ou à la santé, sauf exception, notamment par le consentement exprès de la personne ou si le traitement est nécessaire à une recherche dans le domaine de la santé.

En outre, la loi impose en son chapitre IV, certaines formalités préalables à la mise en œuvre des traitements. Ainsi, le principe est celui de la nécessité d'une simple déclaration à la CNIL, préalable au traitement, comportant une liste d'informations à fournir.

L'exception est la nécessité d'une autorisation de la CNIL. Cette exception vise notamment les traitements automatisés portant sur des données génétiques. D'autres traitements et en particulier ceux qui portent sur des données relatives à la santé et à la vie sexuelle doivent être autorisés par décret en Conseil d'Etat.

Ces dispositions relatives aux déclarations et aux autorisations ne sont toutefois pas applicables aux recherches dans le domaine de la santé qui sont traitées au chapitre IX de la loi (articles 53 et suivants).

L'article premier de la loi du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé avait inséré au sein de la loi de 1978 un chapitre V bis intitulé « *Traitements automatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé* » et comportant dix

articles (articles 40-1 à 40-10).

La nouvelle loi a transféré ces articles aux articles 53 à 61, en les modifiant légèrement et en abrogeant l'article 40-10 qui prévoyait un décret d'application, dans un chapitre 9 intitulé « *Traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé* ».

Il faut tout d'abord préciser que le nouveau cadre législatif s'applique donc désormais aux données à caractère personnel et non plus aux données nominatives.

L'article 2 de la loi modifiée définit une donnée à caractère personnel comme « *toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres. Pour déterminer si une personne est identifiable, il convient de considérer l'ensemble des moyens en vue de permettre son identification dont dispose ou auxquels peut avoir accès le responsable du traitement ou toute autre personne* ».

Cet ajustement était rendu nécessaire par la directive 95/46 CE et a l'avantage incontestable de ne pas sous-entendre que seules seraient protégées les données liées au nom. Cette définition donne un cadre extrêmement large à la donnée à caractère personnel. En particulier l'anonymisation des données ne suffit pas à rendre la donnée « impersonnelle » du moment que l'on peut revenir à la personne.

En ce qui concerne le traitement de données à caractère personnel dans le domaine de la recherche biomédicale, le régime dérogatoire antérieur est maintenu.

S'agissant d'une recherche dans le domaine de la santé : le principe de la nécessité de l'autorisation des fichiers par la CNIL

Ce régime, nous le rappelons, instaurait en la matière une autorisation par la CNIL pour tous les fichiers, publics ou privés, après avis d'un comité d'experts.

Le nouvel article 53 (ancien article 40-1) prévoit que ce régime s'applique aux seuls fichiers, publics ou privés, ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Il précise donc qu'en sont exclus les traitements de données ayant pour fin le suivi thérapeutique et médical du patient, ainsi que ceux permettant d'effectuer des études à partir des données recueillies, si ces études sont réalisées par les personnels assurant ce suivi et destinées à leur usage exclusif.

Ces traitements sont soumis à une procédure d'autorisation par la CNIL (article 54 nouveau et ancien article 40-2), un Comité consultatif sur le traitement de l'information

en matière de recherche dans le domaine de la santé devant donner un avis dans le délai d'un mois, l'avis étant à défaut réputé favorable. En cas d'urgence, le délai peut être ramené à quinze jours.

Ce comité est institué auprès du ministre chargé de la santé et se compose de personnes compétentes en matière de recherche dans le domaine de la santé, de l'épidémiologie, de la génétique et de la biostatistique.

Il émet son avis sur la méthodologie de la recherche, la nécessité du recours à des données nominatives et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche. Une procédure simplifiée peut être mise en oeuvre par son président.

La CNIL intervient ensuite pour délivrer l'autorisation, dans un délai de deux mois, renouvelable une fois sur décision motivée de son président (il s'agit d'une nouveauté de la loi modificative). A défaut de décision dans ce délai, la demande d'autorisation est réputée rejetée. Il ne s'agit donc plus d'un régime d'autorisation tacite comme auparavant. C'est le régime de l'article 25 auquel renvoie l'article 54. Il s'agit là du principal changement opéré par la loi modificative en ce qui concerne les recherches dans le domaine de la santé.

Les détenteurs du traitement ont l'obligation d'informer individuellement et préalablement (nouvel article 57 et ancien article 40-5) les personnes auprès desquelles sont recueillies les données, notamment de la finalité du traitement, des destinataires, de l'existence d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition. Deux exceptions sont cependant prévues. Ainsi, le médecin traitant peut décider en conscience de ne pas révéler une affection grave et incurable à l'intéressé. De même, il peut être dérogé à cette obligation si elle se heurte à la difficulté de retrouver les personnes. La CNIL est d'ailleurs appelée à se prononcer sur l'opportunité de ces dérogations.

L'article 58 (ancien article 40-6) prévoit en outre que le droit d'opposition et à l'information préalable est actionné par les titulaires de l'autorité parentale s'agissant des mineurs et par le représentant légal s'agissant des personnes faisant l'objet d'une mesure de tutelle (il s'agit d'une nouveauté, la loi visait avant les personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale).

L'article 59 (ancien article 40-7) précise qu'une information sur ce régime doit être disponible dans les établissements de santé.

Il est en outre prévu que la violation de la loi entraîne le retrait temporaire ou définitif de l'autorisation délivrée par la CNIL, ainsi que le refus de se soumettre au contrôle de la CNIL (article 60 nouveau et ancien article 40-8).

En matière de flux transfrontières, l'article 40-9 a été modifié. Le nouvel article 61 dispose en effet que la transmission des données personnelles non codées de recherche en santé vers un Etat n'appartenant pas à la Communauté européenne (et non plus hors du territoire français) n'est autorisée que sous réserve du respect des règles énoncées au chapitre XII spécifique à ces transferts.

La mise en place d'une procédure simplifiée

La loi modificative vient par ailleurs préciser les modalités d'une procédure simplifiée, qui est mise en oeuvre par le président du comité consultatif.

Elle doit alléger l'activité de la CNIL dans le domaine des essais cliniques de nouveaux médicaments. La CNIL peut ainsi « homologuer et publier des méthodologies de référence » établies en concertation avec le comité consultatif et « les organismes publics et privés représentatifs », réunis en fonction de leur domaine de compétence respectif. Ces méthodologies doivent fixer les bornes pour chaque type de traitements pouvant faire l'objet d'une procédure simplifiée.

S'agissant de traitements correspondant à ces normes, un engagement de conformité à l'une d'entre elles devra être envoyé à la CNIL. Son président décidera alors de les autoriser à l'issue de cette procédure simplifiée d'examen.

Pour les recherches biomédicales, la CNIL a ainsi élaboré une méthodologie de référence, la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales MR-001. A cette fin, elle a consulté le LEEM ainsi que les CCPPRB et la Coordination des Promoteurs Institutionnels, que nous avons représentée à cette occasion.

Cette méthodologie de référence permet, s'agissant des traitements de données personnelles mis en oeuvre dans le cadre des recherches biomédicales, telles que définies à l'article L 1121-1 et suivants du Code de la santé publique, à l'organisme déclarant, de n'adresser à la cnil qu'un seul engagement de conformité à ladite méthodologie.

Cette procédure simplifiée n'est pas ouverte aux recherches comportant un traitement faisant apparaître l'identité complète des personnes, aux recherches épidémiologiques quant elles ne sont pas des recherches biomédicales, à l'étude des comportements et aux recherches génétiques lorsqu'elles ont pour objet d'identifier les personnes et qu'elles ne sont pas des recherches biomédicales. Elle n'est en outre bien entendu pas ouverte aux recherches qui ne sont pas des recherches biomédicales, ce qui rend la procédure plus lourde pour des

recherches qui par définition comportent pourtant moins de risques pour la protection des personnes.

Ainsi, concernant les recherches dans le domaine de la santé, le responsable d'un traitement de données personnelles doit en principe demander une autorisation préalable à la CNIL, autorisation qui doit être expresse et rendue après avis d'un comité d'experts. Cette autorisation peut, s'agissant des traitements dans le cadre de recherches biomédicales, être remplacée par un engagement de conformité adressé par le responsable du traitement à la CNIL.

Les collectes et traitements effectués dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitent pas de consentement écrit de la personne, hors le cas des prélèvements biologiques identifiants (voir ci-dessous). La personne doit cependant en être informée, l'information concernant un certain nombre de points détaillés par la loi. Cette information, concernant les recherches biomédicales, doit être transmises dans le cadre des notes d'information et, s'agissant de la méthodologie de référence MR-001, doit copier un paragraphe élaboré par la CNIL, dont on peut s'inspirer dans les autres cas.

Transmission par les professionnels de santé de données dans le cadre d'un traitement ayant pour fin une recherche dans le domaine de la santé

L'article 55 (ancien article 40-3) autorise, dans le cadre de l'article 53, la transmission par les professionnels de santé (médecins et non-médecins) des données nominatives qu'ils détiennent afin de constituer des traitements ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Le secret professionnel est étendu aux personnes mettant en oeuvre ces traitements et les résultats de la recherche doivent être strictement anonymes et ne peuvent en aucun cas permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

De plus, les données transmises permettant l'identification des personnes doivent faire l'objet d'un codage, des dérogations étant cependant prévues s'agissant de traitements associés à des études de pharmacovigilance, de protocoles de recherches réalisés dans le cadre d'études coopératives nationales ou internationales, ou si une particularité de la recherche l'exige. Elles doivent être autorisées par la CNIL.

En outre, les données transmises ne peuvent être conservées sous une forme nominative plus longtemps que la durée nécessaire à la recherche.

L'article 56 (ancien article 40-4) prévoit par ailleurs un droit d'opposition permettant à toute personne de s'opposer à ce que les données personnelles la concernant fasse l'objet de la levée du secret professionnel rendue nécessaire par les traitements.

La nécessité d'un consentement exprès au traitement dans le cas où la recherche nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants

Un consentement exprès et éclairé doit être obtenu préalablement aux traitements impliquant le recueil de prélèvements biologiques identifiants (article 56). La méthodologie de référence MR-001 semble opérer une assimilation entre le recueil de prélèvements biologiques identifiants et les cas où la recherche nécessite le recueil et le traitements de données génétiques (n° 1.5.2 de la MR-001). Ces deux situations ne nous semblent pourtant pas nécessairement équivalentes. S'agissant d'une interprétation de la CNIL il est possible de la retenir même si elle nous semble restrictive.

Ainsi, dans l'hypothèse où un prélèvement de matériel biologique identifiant, est effectué dans le cadre de la recherche, la personne doit être sollicitée afin d'obtenir un consentement exprès, donc écrit, et éclairé, c'est-à-dire informé. Cette exigence n'est toutefois applicable, selon l'interprétation de la CNIL, que dans le cas où les données enregistrées à l'occasion de la recherche comportent des données génétiques.

La CNIL exige alors un consentement particulier utilisant la formule suivante :

« J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche. »

Le cas des personnes décédées

L'utilisation des informations concernant les personnes décédées, y compris celles qui figurent sur les certificats des causes de décès, est autorisée, sauf si l'intéressé a de son vivant exprimé son refus par écrit.

Pour conclure, la législation relative à l'informatique et aux libertés est une législation contraignante, qui, s'agissant des recherches dans le domaine de la santé, oblige le responsable du traitement de données personnelles à obtenir une autorisation préalable de la CNIL. Cette autorisation peut, s'agissant des recherches biomédicales répondant à certaines conditions, être remplacée par un engagement de conformité. L'information de la personne est requise ainsi que son consentement. Celui-ci n'a toutefois pas à être recueilli par écrit hors le cas spécifique des prélèvements biologiques identifiants. Il nous semble que cette information des personnes n'est pas compatible avec la dérogation prévue à l'article L 1211-2 du Code de la santé publique permettant de demander au Comité de Protection des Personnes de procéder à une recherche sans avoir informé la personne dans le cadre d'une requalification de matériel biologique. Cette dérogation ne sera alors possible que dans le cas où les données et le matériel biologique sont rendus anonymes de façon irréversible, les données n'étant alors plus qualifiées de personnelles.

2. Le cas particulier du matériel biologique et des données rendus anonymes de façon irréversible

Le cas général que nous exposons est celui dans lequel les échantillons sont traités de manière nominative ou identifiable. C'est-à-dire que, même si le nom de la personne n'apparaît pas, un retour à la personne est possible par l'utilisation d'une clef levant le code. Ce choix de maintien du lien virtuel entre la personne et l'échantillon peut être obligatoire pour des raisons liées aux bonnes pratiques de recherches biomédicales et à la nécessité du lien avec les données cliniques. Il a en outre des avantages indéniables qui ne doivent pas être écartés de façon légère. Ainsi, le maintien de ce lien permet à la personne de demander la destruction de ces échantillons. Ceci peut être essentiel pour la personne. En outre, l'information de la personne quant à des découvertes importantes pour sa santé n'est possible que dans le cadre du maintien de ce lien. Il s'agit alors d'une obligation légale, ainsi que nous l'avons développé dans un de nos articles¹⁰¹.

¹⁰¹ Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France. Presse Med. 2003 Jun 7;32(20):917-8.

Enfin, le retour des résultats, individuels et globaux, n'est possible que dans le cadre du maintien de ce lien.

La recommandation du Conseil de l'Europe¹⁰² comporte un article spécifique aux échantillons biologiques dont l'anonymat est irréversible. Il s'agit de son article 23, qui préconise que l'utilisation de ce matériel biologique ne soit pas contraire aux restrictions fixées par la personne concernée. Ainsi, il est nécessaire de vérifier, avant l'anonymisation, ce que chaque personne a demandé au moment de son information et de son consentement. Une anonymisation de tous les échantillons nécessaires à une recherche ne permettra pas en soi d'ignorer la nécessité d'une information et d'un consentement approprié et du respect de la volonté de la personne.

Article publié sur ce sujet :

- Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C.
Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France.
Presse Med. 2003 Jun 7;32(20):917-8.

F. La communication avec la personne à l'origine des échantillons

On peut distinguer trois temps dans la recherche du point de vue de la communication avec les participants. Le premier temps est le temps préalable se situant avant que la personne ne se prête à la recherche.

La première étape de la communication avec la personne sur laquelle sont prélevés ou ont été prélevés les échantillons est bien entendu l'information donnée à la personne préalablement au prélèvement ou préalablement à l'utilisation de l'échantillon. Nous avons vu ces questions plus haut.

Le déroulement en lui-même de la recherche peut être considéré comme le deuxième temps de la recherche.

Le troisième temps de la recherche se situe à l'issue de la recherche.

Ces dernières années, les associations de patients, les participants aux recherches biomédicales aspirent à une plus grande participation au déroulement des recherches, tout particulièrement en ce qui concerne le retour des résultats¹⁰³. Suite à cette demande, le

¹⁰² Recommandation Rec(2006)4 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine, adoptée par le Comité des Ministres le 15 mars 2006, lors de la 958^e réunion des Délégués des Ministres, www.coe.int/T/F/Affaires_juridiques.

¹⁰³ Moutel G, de Montgolfier S, Meningaud J-P., Herve C, Bio-libraries and DNA storage : assessment of patient perception of information, *Med Law*, 2001, 20, 193-204 ; H. Mann, Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results, *Lancet*, 2002, 360, 406-8.

législateur a inséré de nouvelles dispositions en ce sens dans le Code de la santé publique. Après diverses modifications c'est finalement le rendu des résultats globaux et non pas celui des résultats individuels qui a été retenu en droit français. Ainsi, l'article L. 1122-1 du Code de la santé publique, prévoit, concernant les recherches biomédicales, qu'à « *l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche* ». A cela, le texte ajoute que cette information doit être donnée à la personne « *selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information* ».

Le protocole de recherche doit donc prévoir les modalités de retour des résultats globaux de la recherche aux participants, au moment du troisième temps de la recherche. Cette obligation légale n'exclut pas bien entendu un retour des résultats au niveau individuel.

Le niveau global correspond à une information sur l'ensemble des résultats portant sur l'ensemble des participants anonymisés non identifiants.

Le niveau individuel concerne les résultats biologiques, cliniques et analytiques qui concernent l'individu de manière nominative.

Ce rendu des résultats n'est pas anodin et doit être pensé d'un point de vue éthique. Il ne faut pas générer anxiété ou faux espoirs, il faut respecter la volonté des participants, y compris le droit de ne pas savoir.

Quatre de nos articles concernent la question essentielle de la communication avec le participant à la recherche et du retour des résultats :

- Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C.
Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France.
Presse Med. 2003 Jun 7;32(20):917-8.
- Moutel G, Duchange N, Sharara L, de Montgolfier S, Callies I, Leport C, Hervé C.
Résultats d'essais de recherche biomédicale : réflexion éthique sur le quoi, comment et quand communiquer.
Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003.
- Callies I.
La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments.
Daloz, dans le cadre du 3ème séminaire d'experts de l'IIREB décembre 2003.
- Duchange D, Moutel G, Sharara L, Bricaire F, de Montgolfier S, Raffi F, Noël V, Callies I, Théodorou I, Hervé C, Leport H et le groupe d'étude APROCO

Résultats de la recherche biomédicale : réflexions éthiques sur le quoi, quand et comment communiquer. Exemple d'un protocole de pharmacogénétique réalisé chez des patients traités pour une infection par le VIH.

Dalloz, dans le cadre du 3ème séminaire d'experts de l'IIREB décembre 2003.

- Moutel G, Duchange N, Raffi F, Sharara LI, Theodorou I, Noel V, de Montgolfier S, Callies I, Bricaire F, Herve C, Leport C, APROCO-COPILOTE Study Group.
Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients.
Eur J Hum Genet. 2005 Sep;13(9):1055-62.

V. Les obligations déclaratives et de demande d'autorisation liées à la préparation, la conservation ou à l'utilisation d'échantillons biologiques humains

S'agissant des obligations déclaratives et de demande d'autorisation liées à la préparation, à la conservation et à l'utilisation d'échantillons biologiques humains, il faut distinguer le cas des activités réalisées en dehors du cadre des recherches biomédicales, du cas des activités réalisées dans ce cadre. La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 a en effet opéré une distinction de régime.

A. Hors du cadre des recherches biomédicales

1. Les obligations déclaratives ou de demande d'autorisation

La préparation et la conservation d'échantillons biologiques humains requiert une déclaration ou une autorisation préalable auprès ou du Ministre chargé de la recherche. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, une déclaration conjointe doit être effectuée auprès du directeur de l'agence régionale d'hospitalisation.

Ces régimes sont régis par les articles L 1243-3 et L 1243-4 du Code de la santé publique, tels qu'issus de la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

a) Les activités visées

Les activités visées par les deux nouveaux articles sont la préparation et la conservation d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques. Ces activités nécessitant une

déclaration ou une autorisation préalable incluent la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains.

Les termes « collections d'échantillons biologiques humains » sont définis par la loi comme « *la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements* ». En pratique, cette notion de collection n'a plus de grande incidence, les formalités déclaratives s'étendant à tous les échantillons biologiques humains. Seul le dossier de déclaration comportera peut-être quelques spécificités concernant les éléments à fournir pour les collections.

Ainsi, toute activité portant sur du matériel biologique humain doit respecter de nouvelles formalités administratives obligatoires.

b) Le matériel biologique humain visé

Le matériel biologique humain visé est défini comme : les tissus et les cellules issus du corps humain, les organes, le sang, ses composants et produits dérivés.

Le Ministère de la recherche a une interprétation très large et englobante du matériel biologique visé qui couvre notamment les lignées cellulaires, même établies depuis longtemps, les réactifs, les composants (qui est un constituant) et les produits dérivés (qui nécessitent une action, tels que ADN, ARN, protéines...). En revanche, si un virus est isolé il n'est plus visé par le texte. De même, ne sont visés que les éléments vivants, les sels minéraux dans les urines ne sont pas couverts par les textes.

c) Les visées scientifiques visées

Le nouveau régime de déclaration ne s'applique pas aux échantillons préparés ou conservés dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale. Toutefois, si à l'issue d'une recherche biomédicale le matériel biologique était conservé, cette activité devrait alors faire l'objet d'une déclaration.

Toutes les autres finalités scientifiques sont visées, qu'il s'agisse de programmes ou de projets de recherche.

d) Le régime de déclaration préalable

L'article L. 1243-3 du Code de la santé publique explicite le régime de déclaration préalable des activités portant sur les échantillons biologiques humains auprès du Ministre de la Recherche et du directeur de l'agence régionale d'hospitalisation (si l'organisme est un établissement de santé) par les organismes assurant pour leurs propres programmes de recherche « *la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés* ».

La déclaration préalable sera faite sous la responsabilité du responsable légal de chaque organisme, qui devra déterminer le périmètre de la déclaration. Il pourra ainsi il y avoir plusieurs déclarations par organisme (une par région ou une par unité ou une par thématique, au choix de l'organisme).

La déclaration concerne les activités réalisées sur le matériel biologique. Il s'agit donc en quelque sorte d'une déclaration de lieu. Il est d'ailleurs fort probable que le dossier de déclaration comporte des demandes d'information relatives à la sécurité du lieu, au personnel du lieu, etc... En conséquence, un organisme qui ne serait que financeur de recherches et n'aurait pas d'équipes, comme l'ANRS ou l'ANR, n'aurait pas à déclarer d'activités.

Dans certains cas, une convention pourra utilement passée entre les différents organismes éventuellement liés au matériel biologique humain conservé dans un lieu donné.

Le Ministère peut, dans un délai fixé par voie réglementaire s'opposer et, à tout moment, suspendre ou interdire l'activité de l'organisme concerné par la déclaration. Les décisions sont fondées sur la vérification des garanties suffisantes en terme de sécurité sanitaire (sécurité des travailleurs et protection de l'environnement) et de principes généraux du don et de l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Avant de prendre sa décision de suspension ou d'interdiction le Ministère recueillerait l'avis du Comité Consultatif du traitement de l'information médicale (CCTIM), comité créé en 1994 dans le développement des activités de la CNIL¹⁰⁴. Pourquoi le Ministère s'adresserait-il uniquement au CCTIM qui ne concerne que les questions d'informatisation ? Il nous semblerait plus judicieux que le Ministère fasse appel à une instance compétente adaptée aux problèmes soulevés.

La problématique des moyens à mettre en œuvre au niveau du Ministère pour assurer l'évaluation de la déclaration reste posée (audit, recueil régulier d'information, saisine d'un comité d'experts en cas de besoin, suivi des banques sur le terrain...).

¹⁰⁴ Loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 (JORF du 2 juillet 1994).

En outre, la déclaration doit être soumise à un comité de protection des personnes. Nous étudions cette soumission dans la suite de notre étude.

Enfin, soulignons que désormais l'existence d'organismes assurant la cession des échantillons et ayant pour mission d'assurer plusieurs services (collecte, transformation et stockage d'échantillons et de données pour une utilisation par autrui) est reconnue par la loi à travers l'article L. 1243-4 du Code de la santé publique. Il est prévu que dans les cas des organismes prestataires de services réalisant des activités à la demande des organismes responsables des échantillons biologiques humains dans le cadre de leurs programmes de recherches, il ne soit pas nécessaire que les organismes prestataires remplissent une déclaration.

e) Le régime de l'autorisation

La constitution d'une collection à visée de cession fait l'objet d'une autorisation auprès du Ministère de la recherche mais ne fait l'objet d'aucune évaluation éthique en particulier en ce qui concerne l'information des participants et leur consentement (article L. 1243-4 du Code de la santé publique). Or, lors du transfert d'une collection d'un organisme de cession à un organisme de recherche il nous semble que l'organisme de recherche crée une nouvelle collection au vu de l'article L. 1243-3 du Code de la santé publique et en conséquence devra demander un avis à un comité d'éthique. Une évaluation dès la constitution simplifierait le suivi par ce comité. Le travail d'évaluation éthique de l'information fournie aux participants aurait ainsi déjà été réalisé et le consentement éventuel obtenu. Cela éviterait que des organismes de cession créent des collections inutilisables d'un point de vue de la protection de la personne.

2. Les nouvelles missions des comités de protection des personnes concernant les échantillons biologiques humains hors du cadre de la recherche biomédicale

L'article L. 1243-3 du Code de la santé publique définit la mission des Comités de protection des personnes dans le cadre de la constitution d'une collection par un organisme pour les besoins de ses propres programmes de recherche : « *la qualité de l'information des*

participants, les modalités de recueil du consentement, et la pertinence éthique et scientifique du projet ». Les éléments d'évaluation nous semblent pertinents, mais incomplets. Ne serait-il pas plus logique d'accorder des moyens pour que cette nouvelle mission fasse l'objet d'un travail d'appropriation par les membres de ces comités (ex : CNCP) qui pourrait rédiger alors des grilles d'évaluation ? Cela éviterait de considérer que tout ce qui n'est pas dans la loi ne doit pas être évalué.

Considérant le cas spécifique des collections créées à partir d'échantillons sanguins en provenance de populations vulnérables (article L. 1221-8-1), le législateur a ajouté une mission au CPP qui est celle d'évaluer si la collection ne pourrait être constituée sur une autre catégorie de la population avec une efficacité comparable. Cette mission très spécifique aurait pu être étendue à d'autres produits et son intégration dans cet article nous semble peu pertinente.

Les obligations déclaratives de la partie du Code de la santé publique relative aux recherches biomédicales a été modifiée en août 2004 afin d'élargir les missions des CCPPRB devenus CPP. Ainsi, la nouvelle mouture de l'article L. 1123-7 du Code de la santé publique indique que lesdits comités sont sollicités 1) en cas de constitution d'une collection dans les conditions prévues à l'article L. 1243-3 et, 2) dans les conditions prévues à l'article L. 1211-2 qui est l'article permettant l'utilisation des échantillons à une fin autre que celle justifiant leur prélèvement.

L'article L. 1243-3 définit donc la mission des CPP dans le cadre de la constitution d'une collection par un organisme pour les besoins de ses propres programmes de recherche. Il s'agit pour les CPP de vérifier « *la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement, et la pertinence éthique et scientifique du projet* ». Cette notion de consentement sans mention de la non-opposition nous avait inquiétés. Suite à nos remarques, formulées au nom de la Coordination des Promoteurs Institutionnels, la Direction Générale de la Santé a clarifié ce point dans le décret du 26 avril 2006¹⁰⁵ qui a inscrit à l'article R 1123-23 alinéa 2 du Code de la santé publique : « *en cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement de finalité par rapport au consentement initialement donné, le comité, le cas échéant, vérifie que le promoteur s'est assuré de l'absence d'opposition des personnes, conformément à l'article L. 1211-2* ».

¹⁰⁵ Décret n°2006-477 du 26 avril 2006, JORF du 27 avril 2006.

Les éléments d'évaluation nous semblent pertinents, mais incomplets. Ne serait-il pas plus logique d'accorder des moyens pour que cette nouvelle mission fasse l'objet d'un travail d'appropriation par les membres de ces comités (ex : CNCP) qui pourrait rédiger alors des grilles d'évaluation ? Cela éviterait de considérer que tout ce qui n'est pas dans la loi ne doit pas être évalué.

Concernant le cas spécifique des collections créées à partir d'échantillons sanguins en provenance de populations vulnérables (article L. 1221-8-1), le législateur a ajouté une mission au CPP qui est celle d'évaluer si la collection ne pourrait être constituée sur une autre catégorie de la population avec une efficacité comparable. Cette mission très spécifique aurait pu être étendue à d'autres produits et son intégration dans cet article nous semble peu pertinente.

B. Dans le cadre des recherches biomédicales

La collection d'échantillons biologiques humains constituée pour les seuls besoins d'une recherche biomédicale ne fait pas l'objet d'obligations déclaratives hors du cadre des articles L 1121-1 et suivants du Code de la santé publique. Elle n'est pas soumise au régime des articles L 1243-3 et L 1243-4 du Code de la santé publique en tout cas en ce qui concerne sa première utilisation. Elle pourra l'être par la suite, à l'issue de la recherche.

Le cadre des articles L 1121-1 et suivants comporte toutefois en son article L 1123-12 l'obligation de ladite collection à l'autorité compétente pour cette recherche, qui sera la direction générale de la santé ou l'Afssaps. Il est probable que l'autorité compétente se charge alors de la transmission au Ministère de la recherche, chargé par le législateur de l'exhaustivité des collections.

En conclusion, on peut s'interroger sur l'intérêt réel de ce régime de déclaration/autorisation et sur les différentes dichotomies opérées entre projets de recherche biomédicales et autre projets de recherche, entre le régime de déclaration qui nécessite la saisine d'un comité de protection des personnes et le régime d'autorisation qui ne prévoit pas l'intervention d'un tel comité.

Par ailleurs, si le gouvernement ne donne pas au Ministère de la recherche le moyen de la gestion efficace de ces déclarations, il nous semble fort probable que celles-ci n'est pas plus d'impact qu'un alourdissement des tâches pour les organismes déclarants, sans réel

bénéfice en terme de recensement des collections et des activités et de protection des personnes.

Enfin, le rôle à jouer pour les comités de protection des personnes peut devenir un rôle clef dans le cadre de la préservation du lien entre la personne et le matériel biologique qui en est issu. En effet, à l'heure actuelle cette notion de lien, d'obligation pour les chercheurs de respect de la volonté originelle de la personne, d'information de la personne tout au long du processus et plus particulièrement concernant le rendu des résultats, n'est absolument pas évidente pour la majorité des équipes de recherche. Toutefois, si là encore les comités n'ont pas les moyens de leurs nouvelles missions, il leur sera fort difficile de jouer ce rôle.

Pour résumer la procédure :

Un organisme qui souhaite effectuer des activités :

- à finalité scientifique, quelle qu'elle soit,
- sur du matériel biologique d'origine humaine, quel qu'il soit,

Doit déclarer ces activités auprès :

- du Ministre chargé de la recherche,
- du directeur de l'agence régionale d'hospitalisation si l'organisme est un établissement de santé,

Après avoir soumis son projet d'activité à l'avis préalable d'un Comité de protection des personnes qui se prononcera sur :

- la qualité de l'information des participants à l'origine du matériel biologique,
- les modalités de recueil du consentement (ce qui inclut la non-opposition pour les cas de requalification du matériel),
- la pertinence éthique et scientifique du projet.

Si l'organisme exerce ces activités en vue de la cession directe du matériel biologique et non pas pour ses propres programmes de recherche, il doit alors non pas effectuer une déclaration mais faire une demande d'autorisation auprès du Ministre chargé de la recherche. Il n'a pas alors à recueillir l'avis préalable d'un Comité de protection des personnes même si il est probable que le Ministère se chargera de la saisine du Comité.

Article traitant de ce sujet :

- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C. Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les

incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.

Conclusion

Matériel biologique et personne qui est à son origine

Notre évaluation des pratiques nous a permis de constater que les chercheurs dissocient totalement le matériel biologique d'origine humaine sur lequel ils travaillent de la personne sur laquelle il a été prélevé.

Le matériel biologique issue d'une personne humaine n'est pourtant pas un matériel biologique comme un autre. Il a la particularité d'une part de nécessiter un accès au corps de la personne et d'autre part de contenir des éléments potentiellement informatifs pour la personne ou sur la personne. Ces deux spécificités doivent impérativement être prises en compte lorsque l'on envisage une recherche sur du matériel biologique humain.

Ainsi, l'accès au corps de la personne et la réalisation du prélèvement doivent répondre à certaines règles, juridiques et éthiques, dont le chercheur ne peut pas se dispenser. Le principe est celui de la nécessité d'un consentement ou d'une autorisation appropriée. Dans un deuxième temps, qui peut être concomitant, la personne doit être informée et ne pas s'opposer à l'utilisation à visée de recherche des échantillons issus de son corps.

Nous estimons qu'un certain nombre de recommandations doivent être suivies concernant les points sur lesquels la personne doit être informée, le cas du changement substantiel de finalité, les efforts devant être mis en œuvre pour retrouver la personne et la possibilité de saisine d'un comité de protection des personnes dans les cas où un consentement n'aura pas pu être recueilli ou l'information quant au changement substantiel de finalité n'aura pas pu être donnée.

En outre, concernant la seconde spécificité, liée au caractère informatif sur ou pour la personne à l'origine du matériel, elle est souvent perdue de vue par les chercheurs. Le caractère informatif sur la personne doit être envisagée dans un cadre protecteur de la personne. C'est le cas des règles spécifiques à l'examen des caractéristiques génétiques qui sont malheureusement, en l'état actuel de la législation, inapplicables car non définies. C'est le cas également des règles sur les données associées aux échantillons. Le but en est la protection de la personne. Tant qu'il y a un moyen de revenir à la personne, tant que les données ne sont pas rendues anonymes de manière irréversible, la personne doit être protégée car au travers de ses données, un préjudice peut lui être créée, notamment par des discriminations.

S'agissant du caractère informatif pour la personne, c'est toute la question de l'information de la personne tout au long de la recherche et du retour des résultats qui doit être prise en considération.

Notre analyse des pratiques nous a montré que les praticiens sont mal sensibilisés à toutes ces questions. Les praticiens doivent être formés sur ses sujets et pouvoir s'adresser à des instances de conseil leur permettant d'appréhender ces questions en amont de leur projet de recherche.

Personne et être humain

La dichotomie existant en droit français entre personne et être humain soulève à notre avis de nombreuses questions.

Le droit français a mis en place deux cadres distincts selon que l'embryon est conçu in vitro et, utilisé dans le cadre d'une recherche une fois le projet parental n'existant plus, ou issu d'une interruption de grossesse, spontanée ou volontaire.

L'accès à ce matériel biologique répond ainsi à des règles très différentes. En outre, sur le plan des principes, la loi n'est absolument pas claire dans l'énoncé des intérêts qu'elle entend protéger. La loi protège l'être humain dès le commencement de sa vie, la recherche sur l'embryon est interdite mais les recherches et études sont permises à titre dérogatoire. Les recherches sur les embryons issus d'interruptions de grossesse sont permises sous d'autres conditions. Dans les deux cas, la nouvelle agence de la biomédecine a un champ de compétence mais dans un seul de ces deux cas le comité de protection des personnes devra être saisi.

Tout ceci pose la question du rôle de la loi.

Nos évaluations des pratiques ont fait apparaître un besoin de conseils en matière juridique et éthique mêlé à la crainte que toute instance de conseil ne constitue une barrière supplémentaire, une étape de plus, à franchir avant de pouvoir mener à bien des recherches. Il est impératif de se recentrer sur le rôle de la loi, qui tend à la régulation et non à l'inflation. La position même de la loi est difficile puisqu'elle celle-ci se trouve à l'interface entre la société, le monde technique des chercheurs et les médecins. Néanmoins, cette difficulté doit être surpassée afin de repenser la régulation en termes de qualité et non plus de quantité. Le pari du qualitatif est toujours plus osé car plus difficile à relever. Il impose la prise en compte de la réalité, immuable, selon laquelle la science avance plus vite que le droit. Dans ce contexte, il requiert en outre de reconsidérer des notions telles que l'équité et la médiation.

Nous pensons qu'il serait souhaitable que le législateur retrouve son rôle de créateur de normes de portée générale. En ce qui concerne la recherche sur le matériel biologique humain, la loi, par le biais de différents textes, fourmille de détails, de contradictions, de dispositions peu claires. Nous sommes loin de l'énoncé des principes de la loi Caillavet, première loi sur les prélèvements d'organes, remarquable de concision.

Il nous semble que des recommandations, élaborées par des groupes d'experts, ayant vocation à évoluer rapidement et à être appliquées sur la base de l'adhésion plutôt que sur celle de la contrainte, pourraient jouer un rôle essentiel dans ce domaine.

Le Ministère de la Recherche, en concertation avec différents partenaires mais confrontés à de multiples contraintes de toutes parts et notamment de la part de la loi déjà votée, est en train de finaliser un projet de décret et un projet d'arrêté concernant la déclaration des activités de recherche liées au matériel biologique humain. Ces textes sont d'ores et déjà considérés, de l'avis quasi-unanime de tous ceux qui y ont eu accès, comme difficiles à mettre en œuvre et d'une utilité toute limitée face à un Ministère qui n'aura sans doute pas les moyens de suivre son application. Pourquoi créer de tels textes ?

La grande majorité des chercheurs connaissent certainement mieux la Déclaration d'Helsinki, texte de « *soft law* », non contraignant, que le Code de la santé publique qui régit pourtant en droit français leur activité professionnelle. Lorsque un groupe d'experts, représentatif et bien composé, parvient à un texte de recommandations, il est beaucoup plus probable que celui-ci soit appliqué et donc applicable qu'une loi peu claire ou qu'un décret dont on a du mal à comprendre le but.

De la même manière, les travaux des organisations internationales, des groupes d'Etats, tels l'Unesco, le Conseil de l'Europe, visant à l'obtention d'un consensus, sont d'une grande efficacité en pratique car à ce moment-là il ne suffit plus d'aller dans le pays voisin pour pouvoir faire ce que l'on ne peut pas faire dans son propre pays.

La position adoptée par l'Union européenne concernant le financement des projets de recherche comportant des recherches sur les cellules souches embryonnaires, a une grande portée pratique.

Il ressort de notre thèse que de telles approches nous sembleraient nettement préférables à l'inflation législative et réglementaire que connaît le domaine de la recherche sur le matériel biologique humain.

Références bibliographiques (par type de source et ordre d'apparition dans le texte)

Normes :

- Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JOUE n°L 102, 7 avril 2004.
- Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF du 7 août 2004 page 14040. Et son rectificatif, au JORF n°276 du 27 novembre 2004, page 20151.
- Loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, JORF du 7 août 2004 page 14063.
- Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF du 11 août 2004, p. 14277.
- Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994, JORF du 30 juillet 1994, p. 11056.
- Loi n°75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse, Journal officiel Lois et Décrets du 18 janvier 1975.
- Loi n° 88-1188 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
- Code de la santé publique.
- Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. JORF du 30 juillet 1994, P. 11056.
- Code civil.
- Loi n°99-641 du 27 juillet 1999 relative à la création d'une couverture maladie universelle et adoptant diverses mesures d'ordre sanitaire et social, JORF du 28 juillet 1999.
- Directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
- Directive n°89/381/CEE du 14 juin 1989 : JOCE n°L 181, 28 juin, avis n°28 du CCNE du 2 décembre 1991 sur la transfusion sanguine au regard de la non-commercialisation du corps humain.
- Loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976, JORF du 23 décembre 1976.

- Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal Officiel de la Communauté Européenne L-121 du 1-5-2001, pages 34-44. Disponible sur: http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/l_12120010501fr.html.
- Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales, JORF du 27 avril 2006.

Articles :

- Enquête LEGIBIO, PHRC n°98-54, in A-M Duguet et H. Bocquet, L'implication de la législation française dans les recherches biomédicales, Le vécu des chercheurs (enquête LEGIBIO) et les perspectives dans la modification de la loi, Editions Hospitalières, Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2003, p 127.
- Callies I, Joffrin A. L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche. Le Courrier de l'éthique médicale, N°2-3, vol. 3, avril-septembre 2003.
- "Demonstrating respect for persons and avoiding harm are important principles in our society", Clayton, E. W., et al., Informed consent for genetic research on stored tissue samples, JAMA (1995), 274(22): p. 1786-92.
- Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Graser M, Jardé O, Hervé C. La personne de confiance : nouvel outil de la relation médecin patient. Presse Med. 2004 Nov 20;33(20):1465-8.
- Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Jardé O, Hervé C. La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques. Ethique et Santé 2005 ; 2/ 191-198
- Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C. Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche. Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. Droit, déontologie et soin Mai 2004, vol. 4, n°2.
- Moutel G, Callies I, Duchange N, de Montgolfier S, Grand-Laforêt E, Mamzer M-F, Kreis H, Hervé C. Collecte et stockage de produits et éléments du corps humain en vue de recherche médicale ou biologique : quels enjeux et quelles régulations ? Article soumis en 2006
- Caze de Montgolfier, S., Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre des recherches en génétique : état des lieux, historique, éthique et juridique. Thèse d'éthique médicale. Consultable en ligne sur le réseau Rodin : www.ethique.inserm.fr.

- McEwen JE, Reilly PR. A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1477–1486.
- Deschenes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC. Human genetic research, DNA banking and consent: a question of « form »? *Clin Genet* 2001; 59:221–239.
- Beskow LM, Burke W, Merz JF, Barr PA, Terry S, Penchaszadeh VB. Informed consent for population-based research involving genetics. *JAMA* 2001; 286:2315–2321.
- Jean-Yves Nau. La France autorise l'importation des cellules souches issues d'embryons humains. *Le Monde* des 5-6 mai 2002.
- Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique, comparaison avec les cellules souches embryonnaires, Rapport établi en novembre 2000 à la demande de Roger-Gérard Schwartzenberg, ministre de la Recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences
- Greffes des cellules souches et perspectives de thérapie génique chez le fœtus humain, J. –L. Touraine, *Med Hyg* 2000 ; 58 : 1000-6.
- La recherche française va-t-elle prendre du retard dans l'étude des cellules souches embryonnaires ? Lettre ouverte-pétition. www.geocities.com/es_cell_opinion/es_cell-petition.htm.
- Manaouil C, Montpellier D, Callies I, Moutel G, Graser M, Jardé O, Hervé C, Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique, conciliation de deux intérêts. Editions Hospitalières. Actes du congrès de droit médical, Toulouse les 6 et 7 mai 2004.
- Moutel G, de Montgolfier S, Duchange N, Sharara L, Beaumont C et Hervé C, Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France
- Funck-Brentano, M., Difficultés d'application des lois encadrant la recherche clinique en France. *La lettre du pharmacologue*, 1998. 12(2).
- PHRC 98-115 L'évaluation des critères d'argumentation qui guident l'action et les avis des CCPPRB.
- Fauriel I., et al., Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. *Thérapie*. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65
- Fauriel I., et al., Protection des personnes et recherche biomédicale en France : étude multicentrique de 10 CCPPRB. *Presse Med*, 2003. 32(40): p. 1887-1892.
- Lemaire, F., Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organisme et associations de malades. *Réanimation*, Ed. scientifiques et médicales Elsevier, 2001. 10(4): p. 435-8.

- TRT-5 Commentaires et propositions sur le projet de révision de la Loi Huriet-Sérusclat, consultable à l'adresse internet suivante : <http://www.actupparis.org/article1265.html>.
- H. Gaumont-Prat, « Aspect éthique des banques de tissus humains », Dalloz 1999 SC 344.
- Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve C. , Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) français. Therapie. 2005 Mar-Apr;60(2):159-65.
- Demarez J-P. Les comités de protection. La lettre du pharmacologue 1991 ; 7 (5) : 230-5.
- Gaudemet Y, Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Le bilan juridique. La semaine juridique (JCP) 1993 ; 8 : 89-93.
- Houdart L. Loi Huriet-Sérusclat : les nouvelles modifications apportées par la loi du 25 juillet 1994. JuriSanté actualités 1994 ; 8 : 4-11.
- De Angelis et al, N Engl J Med 351 ;12, 1250-1251 et N Engl J Med 352 ;23, 2436-2438.
- Montgolfier, S., et al., Evolution of the missions of research ethics committees: multicentric analysis of the evaluation of the constitution and use of biobanks by 28 committees in France. 2004.
- La refonte de la loi sur l'informatique, les fichiers et les libertés devant le Conseil constitutionnel, par Jean-Eric Schoettl, Conseiller d'Etat, Petites Affiches 11 août 2004 n°160.
- Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France. Presse Med. 2003 Jun 7;32(20):917-8.

Ouvrages :

- Dictionnaire Larousse classique.
- Dictionnaire Littré.
- J. Carbonnier, Les Personnes, éd. PUF, 1992, p. 17.

Décisions :

- Conseil constitutionnel, décision n°94-344 DC, Loi relative au respect du corps humain et loi relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, Journal Officiel du 29 juillet 1994, p. 11024

- Conseil constitutionnel, décision n°2001-446 DC, Loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, Journal officiel du 7 juillet 2001, P. 10828
- C. Cass. Crim. arrêt n° 3559 du 25 juin 2002.
- Cour d'appel de Lyon, arrêt du 13 mars 1997, cassé par un arrêt de la chambre criminelle de la Cour de cassation du 30 juin 1999, D. Vigneau, Dalloz 1999, jurisprudence, p. 710.

Avis :

- CCNE, avis n°1 du 22 mai 1984 sur les prélèvements de tissus d'embryons ou de fœtus humains morts à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques.
- avis n°8 du 15 décembre 1986 relatif aux recherches sur les embryons humains in vitro.
- CCNE comité consultatif national d'éthique, Avis n°77 du 20 mars 2003, Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : " biobanques ", " biothèques ". 2003. www.ccne-ethique.fr.
- CCNE, avis n°89, du 22 septembre 2005 "A propos de la conservation des corps des fœtus et enfants mort-nés".

Travaux parlementaires :

- Séance du mardi 28 janvier 2003 à 16 heures, consultable sur le site internet du Sénat : www.senat.fr.
- 2e séance du mercredi 16 janvier 2002, compte rendu intégral disponible sur le site www.assemblee-nationale.fr.
- Ministère de la santé, dossier de presse du projet de loi relatif à la bioéthique, glossaire, 20 juin 2001.
- Rapport G. Cabanel, au nom de la commission des lois constitutionnelles sur le projet de loi adopté avec modifications par l'Assemblée nationale en deuxième lecture, relatif au respect du corps humain, rapport Sénat, n°398, 1994-1995, p.12.
- Rapport sur les sciences de la vie et les droits de l'homme, 28 février 1992, Rapp. AN, n°2588 et Sénat n°262.
- Sérusclat, JO Sénat CR, 19 janvier 1994, p 229 et 21 janvier 1994, p 357.
- Intervention de Mme le ministre Simone Veil, JOAN CR, 20 déc. 1974, p. 8130.
- Rapport du Conseil d'Etat, Sciences de la vie « De l'éthique au droit », La documentation française, 1988.

- Mattéi, J., La vie en questions : pour une éthique biomédicale, rapport au Premier ministre, in La documentation française, collection des rapports officiels.
- Huriet, C., Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, n°267. 2001.
- 2e séance du mercredi 10 décembre 2003, assemblée nationale, consultable sur le site internet de l'assemblée nationale : www.assemblee-nationale.fr.
- 2 ème séance du 9 octobre 2003, débats, consultables sur le site internet de l'Assemblée Nationale : www.assemblee-nationale.fr
- Rapport N° 761 (2ème partie) enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 1er avril 2003, fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi, modifié par le Sénat relatif à la bioéthique, par M. Pierre-Louis FAGNIEZ, Député.

Conventions, déclarations et recommandations internationales :

- Convention de sauvegarde des droits de l'homme du 4 novembre 1950, ratifiée et publiée par la France en 1974, JORF 4 mai 1974.
- Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997.
- UNESCO, Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée à l'unanimité et par acclamation le 16 octobre 2003 par la 32e session de la Conférence générale de l'UNESCO.
- Avis n°15 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne du 14 novembre 2002, Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation.
http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics
- Recommandation Rec(2006)4 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine, adoptée par le Comité des Ministres le 15 mars 2006.
- Le Code de Nuremberg est en fait l'extrait d'un jugement du tribunal militaire américain rendu à Nuremberg en 1947, cas K. Brandt.
- Association médicale mondiale, Déclaration d'Helsinki, Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur les sujets humains, telle qu'adoptée en juin 1964 et modifiée en octobre 1975, octobre 1983, septembre 1989, octobre 1996, octobre 2000, et à laquelle a été ajoutée une note explicative en 2002 puis en 2004. En ligne sur le site de l'AMM : www.wma.net/f/policy/b3.htm

Recommandations françaises :

- INCA, charte éthique pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie, 2006, page 12.
- Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP). Site internet : <http://cncp.med.univ-tours.f>.

VI. Articles de la thèse

1. L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche

L'évaluation des pratiques

L'élaboration des lois en France : un processus éloigné de la réalité des pratiques médicales et de recherche

I. Calliès*, A. Joffrin**

A lors que la médecine progresse par le biais de l'observation et du questionnement, ce n'est que rarement le cas du droit appliqué à la médecine. Quand les lois viennent régir le domaine de la médecine, le processus est le même que pour les autres domaines. Il est toujours intéressant de se remémorer le processus législatif afin de mieux comprendre l'origine du fossé grandissant entre le droit et la pratique médicale.

En vertu de l'article 34 de notre constitution, "la loi est votée par le Parlement". La possibilité de proposer des lois appartient à la fois aux parlementaires et au Premier ministre. Divers obstacles, dont celui du barrage de l'inscription à l'ordre du jour, qui appartient au gouvernement, font que la plupart des lois effectivement votées par le Parlement sont en fait issues du Gouvernement.

Le projet ou la proposition est étudié en commission et il s'agit là de l'endroit où le texte est réellement examiné et discuté. C'est la commission qui auditionne les personnes qualifiées sur le sujet. Ces auditions portent le plus souvent sur des questions techniques et les avis donnés ne sont que consultatifs. Or, il s'agit là le plus souvent de la seule démarche, et ce n'est que trop rarement que l'on se fonde sur une évaluation des pratiques. Une fois le projet ou la proposition inscrit à l'ordre du jour, le débat public a lieu. Mais il faut être bien conscient qu'en ce qui concerne des domaines aussi techniques que la médecine et la recherche, peu de parle-

mentaires sont à même de réellement comprendre les tenants et les aboutissants des réformes proposées. Malgré des débats parfois houleux et passionnels, les parlementaires suivent en grande majorité les consignes de leur groupe politique. En outre, le Gouvernement disposant d'une majorité à l'Assemblée nationale ainsi que du pouvoir de surmonter le différend en cas de divergence entre les deux chambres, la solution finale appartient, là encore, au Gouvernement.

Le contenu des lois dépend donc essentiellement de la volonté du Gouvernement. Or, celle-ci est le plus souvent d'ordre politique et ne s'inscrit pas toujours dans une perspective à long terme. Si on prend l'exemple des lois dites "de bioéthique" de juillet 1994, leur révision dans un délai de cinq ans était prévue dès l'origine. Mais neuf ans plus tard, celle-ci n'est toujours pas achevée. En outre, concernant les domaines visés, qui sont en évolution permanente du fait des progrès phénoménaux réalisés par la médecine et la recherche, il aurait sans doute été souhaitable que les pratiques concernées soient observées et évaluées avant de légiférer à nouveau. Et cela n'a pas été réellement le cas. Certes, des experts ont été interrogés mais les pratiques sur le terrain ne sont pas évaluées.

Du côté des praticiens, médecins et chercheurs comprennent souvent mal le processus législatif ainsi que la logique juridique et ne font pas non plus remonter les informations qui permettraient peut-être au Gouvernement et au Parlement de mieux comprendre les pratiques visées avant de les encadrer par des lois et des règlements. Les rapports entre médecine et loi s'inscri-

vent dans une logique complexe, parfaitement illustrée par le cas des prélèvements d'organes. Une enquête réalisée dans le cadre du LEM (1) a permis de mettre en exergue l'incohérence de certains propos tenus par des professionnels, médecins et politiques.

Au sujet de l'élaboration de la loi Caillavet, le corps médical confie que le débat sur les dispositions de cette loi est resté dans un cercle restreint de parlementaires et de médecins, en l'absence de la presse et du public. Plusieurs facteurs, propres aux années 1970, permettent d'éclairer ces propos.

D'une part, les citoyens témoignaient d'une certaine confiance par rapport au système de la démocratie parlementaire, confiance renforcée par le concours des médecins qui contribuait à donner l'impression d'un vote éclairé sur la question des dons d'organes. D'autre part, la relation médecin-malade était teintée d'une grande confiance. Ces deux constats subissent aujourd'hui une forte altération, du fait, notamment, du passage obligé de la sphère médecin-malade à la sphère publique. En effet, auparavant l'information n'arrivait au malade qu'à partir du moment où celui-ci était concerné par une pathologie particulière. Mais le discours actuel des médecins et des politiques tend à ce que les questions évoquées hier au sein du seul colloque singulier médecin-malade investissent aujourd'hui la sphère publique. C'est effectivement le souhait du public que de s'emparer de problèmes auxquels tout un chacun peut être confronté un jour. L'adage "nul n'est censé ignorer la loi" est en passe de devenir "nul ne veut ignorer la loi". Les politiques, pleinement conscients de cette évolution, arrivent pour certains d'entre eux

* Juristes, DEA d'éthique médicale et biologique, faculté de médecine Necker, Paris.

L'évaluation des pratiques

à formaliser cette tendance. Pour autant, quels moyens ont-ils réellement mis en œuvre ? Face à la dégradation des relations de confiance antérieures et à l'accroissement parallèle des contentieux, quelles ont été les réactions des législateurs ?

Force est de constater que malgré la prise de conscience évoquée, les schémas antérieurs se sont reproduits à l'occasion des lois dites "de bioéthique" de 1994. De même, la révision de ces lois, mentionnée précédemment, accuse retard, absence d'évaluation et écueils habituels.

Le législateur continue dans le sens d'un encadrement, certes nécessaire, mais manifestement excessif sur le plan quantitatif, et abusif d'un point de vue qualitatif, puisque la dénonciation des lacunes inhérentes au processus législatif par les politiques eux-mêmes ne suffit pas à mettre en place de nouveaux schémas, plus démocratiques et plus citoyens.

Dans le cadre d'une évaluation des pratiques réalisée par le LEM sur le site du

Génopole d'Evry (2) portant sur l'accès des chercheurs aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine, il est apparu qu'aucune des personnes ayant répondu au questionnaire ne connaissait les procédures applicables actuellement en France pour obtenir ou céder des sources ou des lignées de cellules souches d'origine humaine.

Cette évaluation a également fait apparaître un besoin de conseils en matière juridique et éthique mêlé à la crainte que toute instance de conseil ne constitue une barrière supplémentaire, une étape de plus, à franchir avant de pouvoir mener à bien des recherches.

Il est donc manifeste que le droit se doit d'être plus proche de ceux auxquels il s'applique et, compte tenu de sa complexité à l'heure actuelle, qu'il serait nécessaire de le rendre plus accessible au niveau aussi bien de son élaboration – qui comporterait une évaluation préalable des pratiques à encadrer – que de son application. Des structures, éventuellement déjà existantes, pourraient avoir pour mission de faire remonter

les informations sur les pratiques, d'une part, et rendre le droit ainsi produit plus accessible, d'autre part.

Il est impératif de se recentrer sur le rôle de la loi, qui tend à la régulation et non à l'inflation. La position même de la loi est difficile puisque celle-ci se trouve à l'interface entre la société, le monde technique des chercheurs et les médecins. Néanmoins, cette difficulté doit être surpassée afin de repenser la régulation en termes de qualité et non plus de quantité. Le pari du qualitatif est toujours plus osé car plus difficile à relever. Il impose la prise en compte de la réalité, immuable, selon laquelle la science avance plus vite que le droit. Dans ce contexte, il requiert en outre de reconsidérer des notions telles que l'équité et la médiation.

En savoir plus

1. DEA Amélie Joffrin, consultable sur le site www.inserm.fr/ethique

2. DEA Ingrid Callies, consultable sur le site www.inserm.fr/ethique

2. La personne de confiance : principes généraux et implications dans la pratique médicale au quotidien

**La personne de confiance : principes généraux et implications dans
la pratique médicale au quotidien**

Cécile Manaouil^{1,2}, Grégoire Moutel¹, Ingrid Callies¹, Nathalie
Duchange¹, Marie Graser², Olivier Jardé², Christian Hervé¹

1 Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé
publique, Institut international de recherche en éthique biomédicale
(IIREB), faculté de médecine Necker, Université Paris V, 156 rue de
Vaugirard, 75 015 Paris

2 Consultation de médecine légale, CHU Nord, place Victor Pauchet,
80054 Amiens cedex 1

auteur correspondant : C. Manaouil,

e mail : manaouil.cecile@chu-amiens.fr

Tél 03 22 66 83 84

télécopie : 03 22 66 88 40

résumé

La personne de confiance apparaît comme un nouvel outil de la relation médecin patient et peut être une aide précieuse pour les cliniciens. L'objectif de cet article est de clarifier cette notion récente et encore peu appliquée par les soignants.

La personne de confiance est désignée par le patient et peut être notamment un parent, un proche ou le médecin traitant. Elle peut intervenir à l'occasion de soins à domicile ou au cabinet médical et lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé.

Elle est conçue pour « seconder » le patient dans une démarche de soins, mais aussi comme une aide à la décision médicale. Elle peut accompagner le patient, lors des consultations et hospitalisations, qu'il soit ou non en état de capacité. La personne de confiance peut également être utile pour soutenir le patient en cas de diagnostic ou de pronostic grave et sera consultée lorsque le patient est hors d'état de d'exprimer son consentement. Elle ne consent pas à la place du patient mais est seulement consultée.

C'est dans le Code de la santé publique (CSP) tel qu'issu de la loi du 4 mars 2002¹ relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, qu'apparaît pour la première fois la notion de personne de confiance.

L'introduction de cette notion par le législateur vient répondre à une attente des patients et de leurs associations². Elle est en effet conçue pour permettre au patient de se faire accompagner dans une démarche de soins, mais aussi comme une aide à la décision médicale ou à la participation à un protocole de recherche biomédicale. C'est un accompagnement du patient qu'il soit ou non en état de capacité.

Le but de la présente étude est d'exposer le mécanisme de désignation de la personne de confiance ainsi que les domaines dans lesquels elle peut être désignée, afin de permettre aux praticiens de mieux comprendre cette notion et d'être à même de l'appliquer en pratique.

A cette occasion, nous nous interrogerons sur les problèmes pratiques soulevés par la notion de personne de confiance.

L'article L 1111-6 CSP est l'article central en ce qui concerne la personne de confiance. Toutefois, d'autres articles du CSP y font également référence pour venir préciser les cas spécifiques où la personne de confiance peut intervenir : lorsqu'un patient est hors d'état d'exprimer sa volonté (article L 1111-4 CSP), en cas de diagnostic ou de pronostic grave (article L 1110-4 CSP) et dans les protocoles de recherche biomédicale à mettre en œuvre dans des situations d'urgence (article L 1122-1 CSP).

Article L 1111-6 CSP :

« Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions.

Lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé, il est proposé au malade de désigner une personne de confiance dans les conditions prévues à l'alinéa précédent. Cette désignation est valable pour la durée de l'hospitalisation, à moins que le malade n'en dispose autrement.

Les dispositions du présent article ne s'appliquent pas lorsqu'une mesure de tutelle est ordonnée. Toutefois, le juge des tutelles peut, dans cette hypothèse, soit confirmer la mission de la personne de confiance antérieurement désignée, soit révoquer la désignation de celle-ci. »

Article L 1111-4 CSP :

« ...Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté...»

Article L 1110-4 CSP :

« ...En cas de diagnostic ou de pronostic grave, le secret médical ne s'oppose pas à ce que la famille, les proches de la personne malade ou la personne de confiance définie à l'article L. 1111-6 reçoivent les informations nécessaires destinées à leur permettre d'apporter un soutien direct à celle-ci, sauf opposition de sa part...»

Article R 1112-3 CSP : Cet article comporte des dispositions relatives au dossier des personnes accueillies dans un établissement de santé

« Le dossier comporte l'identification du patient ainsi que, le cas échéant, celle de la personne de confiance définie à l'article L. 1111-6 et celle de la personne à prévenir...»

A la lecture de ces articles, plusieurs questions se posent aux praticiens concernant les modalités de désignation de la personne de confiance et les situations dans lesquelles on peut y avoir recours.

Qui désigne la personne de confiance ?

Tout patient majeur non protégé peut désigner une personne de confiance.

Le cadre légal n'offre pas la possibilité au mineur de désigner une personne de confiance, cette possibilité étant réservée à « toute personne majeure » (article L 1111-6 CSP).

Pour les patients sous tutelle, il n'est pas prévu de désigner une personne de confiance. Les patients sous curatelle ou sauvegarde de justice ont eux toute liberté pour la désigner.

Quand devrait se faire la désignation de la personne de confiance ?

N'oublions pas que la personne de confiance ne se limite pas aux hospitalisations. Elle peut être désignée et intervenir à l'occasion de soins à domicile ou au cabinet médical.

Lors de toute hospitalisation, la désignation de la personne de confiance est « *proposée* » au malade (article L 1111-6 CSP). Telle que cela est rédigé dans la loi, c'est une obligation pour les soignants de le proposer, non assortie de sanction pénale en cas de carence³. En revanche, le patient peut refuser de désigner une personne de confiance.

Dans beaucoup d'établissements, cette désignation ne se fait pas encore systématiquement. Comment expliquer les résistances ? Peut être est-ce une simple ignorance de la loi du 4 mars 2002. Les directions d'hôpitaux et les professionnels de santé se sont surtout préoccupés de l'accès direct au dossier des patients, objet de nombreuses demandes. Deux ans après la promulgation de la loi, il serait souhaitable que la désignation de la personne de confiance, mesure relativement simple et n'appelant pas de décret d'application spécifique, soit effective. Ce retard à la prise en compte de la personne de confiance peut être lié à la non

détermination des personnes chargées de mettre en oeuvre ce dispositif (direction d'hôpitaux, médecin, infirmiers...).

Lors d'une hospitalisation

Cette désignation a de telles conséquences pour le patient qu'elle ne saurait être « noyée » entre divers documents d'admission. Le rôle de la personne de confiance doit être expliqué au patient pour qu'il comprenne les enjeux et qu'il puisse la différencier de la personne à prévenir, qui peut en effet être différente.

La désignation pourrait s'effectuer lors des formalités d'admission. Cependant ce n'est pas anodin et cela devrait se faire lors d'un temps d'accueil ou de consultation. Ainsi il serait souhaitable qu'un médecin ou qu'un autre soignant explique au patient l'intérêt de cette personne de confiance. La désignation peut avoir lieu en consultation avant une hospitalisation prévue ou lors de l'entretien à l'entrée. Il conviendrait qu'un document d'information sur le sujet soit remis au patient, afin de compléter l'information orale.

Le nom de la personne de confiance doit être noté dans le dossier médical (article R 1112-3 CSP). Il convient de prévoir une case spécifique dans tous les dossiers.

La désignation de la personne de confiance dans le cadre d'une hospitalisation est normalement valable uniquement pour la durée de la dite hospitalisation « *à moins que le malade n'en dispose autrement* » (article L 1111-6 CSP). A chaque nouvelle hospitalisation, il faut donc

interroger le patient sur le nom de la personne de confiance sauf s'il a expressément désigné une personne de façon pérenne.

En médecine libérale

En ville, le médecin peut proposer au patient de désigner une personne de confiance. Ceci peut l'aider dans la prise en charge de son patient. Ce tiers peut faciliter la mise en oeuvre des conseils hygiéno-diététiques ou la bonne observance des prescriptions médicamenteuses mais également le lien entre le patient et le médecin surtout quand le patient est particulièrement fragilisé.

Cette désignation en médecine de ville pourrait avoir un intérêt lorsqu'un patient est hospitalisé en situation d'urgence, sans famille et inconscient, afin que l'équipe hospitalière interroge le médecin traitant et prenne en compte la personne de confiance désignée.

Dans les réseaux de soins

Concernant les réseaux de soins, l'article D 766-1-3 CSP prévoit qu'un document d'information est remis aux usagers⁴. Il est précisé sur ce document « *le fonctionnement du réseau et les prestations qu'il propose, les moyens prévus pour assurer l'information de l'utilisateur à chaque étape de sa prise en charge, ainsi que les modalités lui garantissant l'accès aux informations concernant sa santé et le respect de leur confidentialité* ». Lorsqu'une prise en charge individualisée est proposée dans le cadre du réseau, ce document est signé, « *lorsque cela est possible, par l'utilisateur ou, selon le cas... par la personne de confiance* ». On remarquera ici que

la famille ou l'entourage ne sont pas mentionnés mais uniquement la personne de confiance.

Comment se fait la désignation de la personne de confiance ?

L'article L. 1111-6 du code de la santé publique prévoit que la « *désignation est faite par écrit* ». Cette désignation ne rentre pas dans le formalisme d'une désignation devant le juge, comme cela se fait pour les prélèvements d'organes sur personne vivante⁵. Certains regrettent qu'un enregistrement de l'acte de désignation par le juge ou par le greffe du tribunal ne soit pas prévu⁶. Cette position ne peut être retenue car elle induirait un climat de défiance vis-à-vis du médecin et viendrait alourdir les charges administratives des magistrats. On imagine la somme de travail pour enregistrer les désignations de chaque personne majeure résidant en France...

On aurait pu penser à un registre de désignation du type du registre concernant les refus de don d'organes. Claudine Esper envisageait le port d'une carte de désignation⁷.

Cela nous paraît très difficile, voire contraire à l'esprit du texte. En effet la personne de confiance peut être différente d'une période à l'autre et même d'une situation médicale à l'autre. Lors d'une hospitalisation dans tel service, telle personne peut être désignée et une autre le sera dans un autre service ou à un autre moment. L'article L. 1111-6 CSP prévoit que la désignation « *est révocable à tout moment* ». Si la procédure était « rigide », comme ce serait le cas pour un registre, il serait difficile de pouvoir modifier le choix de la personne à tout moment.

Qui peut être désigné ?

L'article L. 1111-6 CSP prévoit que la personne de confiance « *peut être un parent, un proche ou le médecin traitant...* ». Certains interprètent cela comme une liste limitative⁸. Ce n'est pas ce qui ressort d'un rapport parlementaire⁹. Le législateur n'a pas voulu limiter le champ d'application mais uniquement apporter des exemples.

Habituellement, lorsque le patient majeur ne peut être informé directement, les personnes qui sont informées sont le conjoint, les enfants pour les personnes âgées, le frère ou la sœur... On parle d'entourage, des proches, des ayants droit...

Le concubin ou la personne « PACSée » peut être désigné par un patient, alors qu'un autre désignera un de ses enfants ou même un ami très cher. On pense notamment aux couples d'homosexuels où malgré l'absence de lien officiel la personne de confiance peut être le compagnon.

Certaines personnes n'ont pas de lien de parenté ni d'alliance avec un patient et pourtant sont considérées comme plus proches que la famille « officielle ». La proximité géographique est parfois aussi un argument et un ami ou un voisin pourra être désigné car prêt à venir rencontrer les médecins et accompagner le patient lors de consultations. De même, on pourrait imaginer un patient désignant un avocat comme personne de confiance, cependant, il nous semble que cela introduirait une suspicion dans la relation médecin patient. Ce serait déjà entrer dans une logique de contrôle avec une éventuelle dérive vers une recherche du

contentieux à tout prix. Un membre d'une association de patients pourrait être aussi désigné. Par ailleurs, il ne semblerait pas opportun qu'un employeur soit désigné comme personne de confiance... On devine la complexité de certaines situations. Le médecin ne peut s'opposer au choix d'un patient, puisqu'il s'agit d'un droit du patient. Cependant, le médecin a un devoir général de conseil vis-à-vis du patient, par exemple, concernant les dangers de la rupture du secret vis-à-vis de l'employeur... En cas de difficulté, le médecin pourra suggérer un autre choix, mais en dernier recours, le patient reste maître de sa décision.

Il est évident que le plus souvent c'est le conjoint ou l'un des enfants qui est désigné. Le patient choisit une personne de confiance en fonction de liens intimes ou en raison des connaissances (culturelle, professionnelle...) ou de l'expérience de cette personne. On peut imaginer que le patient qui a, dans son entourage, un professionnel de santé, choisira éventuellement cette personne.

Avant la loi du 4 mars 2002, la question de la hiérarchie au sein de la famille se posait parfois aux soignants. Qui était prioritaire, le conjoint puis les ascendants ou les descendants ? La désignation expresse par le patient lui-même devrait permettre d'éclairer le médecin pour déterminer quel avis prévaut entre les membres de l'entourage. Finalement la question de la « hiérarchie » se posera au patient et non plus au médecin. Ceci pourrait placer le patient face à des dilemmes lorsqu'il n'a pas de critères pour choisir une personne de confiance, notamment entre ses enfants.

Au cas où la personne de confiance est le médecin qui suit et soigne au quotidien le patient qu'il s'agisse du médecin traitant ou d'un médecin hospitalier, le patient placerait toute sa confiance en ce médecin, mais cela ne semble pas être dans l'esprit de la loi. C. Esper y voit « *un délicat cumul de fonctions* »⁷. Il n'y a alors pas de complémentarité des regards. En revanche, la personne de confiance peut être le médecin traitant pendant le temps d'une hospitalisation. Celui-ci pourra discuter des soins avec ses confrères hospitaliers et connaissant bien les habitudes de vie du patient, pourra être consulté avec intérêt.

Quel est le rôle de la personne de confiance ?

L'objectif de la désignation d'une personne de confiance n'est pas d'exclure le patient de l'information. Au contraire, rappelons que l'information doit toujours être délivrée au patient, en premier lieu, sauf situations exceptionnelles (en psychiatrie ou en cas de pronostic extrêmement grave où l'information sera, plus qu'ailleurs, progressive et adaptée à l'état du patient).

La personne de confiance peut être utile à la démarche médicale dans plusieurs situations :

- en médecine courante quand le patient a besoin d'être accompagné,
- en cas de diagnostic ou de pronostic grave,
- lorsque le patient est hors d'état de s'exprimer.

Avec l'accord du patient, la personne de confiance « *accompagne* » le patient « *dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de*

l'aider dans ses décisions ». Il s'agit ici d'une « *nouvelle dérogation légale au secret médical* »⁷.

D'autre part, « *en cas de diagnostic ou de pronostic grave* » (article L 1110-4 CSP) la personne de confiance reçoit des informations pour soutenir le patient. Le patient peut ici s'exprimer mais il sera aidé et rassuré par la personne de confiance.

Lorsqu'un patient « *est hors d'état d'exprimer sa volonté* » (articles L 1111-4 et L. 1111-6 CSP), la personne de confiance sera « *consultée* ». C'est lorsque le patient ne peut être directement informé que la personne de confiance intervient. La personne de confiance ne consent pas à la place du patient, elle est seulement consultée. On lui demande d'apporter un témoignage sur ce qu'aurait choisi le patient.

L'intérêt est d'introduire une personne que l'on peut consulter alors que l'état du patient ne relève pas d'un régime de protection légale du type de la mise sous tutelle. Du fait du vieillissement de la population, de plus en plus de personnes âgées dans une situation temporaire d'incapacité à exprimer leur volonté seront rassurées de savoir qu'une personne, choisie par elle, sera prioritairement consultée.

Pour le médecin, l'intérêt essentiel est d'avoir un interlocuteur privilégié. En effet pour certains patients, se présentent de nombreuses personnes qui veulent toutes être informées et sont parfois contradictoires dans leurs demandes et leurs attentes... Les décisions sont alors très difficiles à prendre pour respecter chacun. La désignation d'une personne de confiance a un intérêt majeur pour le médecin, qui confronté à de

multiples interlocuteurs, ayant des points de vue parfois opposés, pourra désormais répondre aux différents membres de l'entourage, qu'il s'adresse en priorité à la personne de confiance. La personne de confiance peut être le relais d'information auprès de l'entourage, sauf opposition du patient.

La personne de confiance ne remplace pas l'entourage. On notera que l'information de la personne de confiance ne doit pas faire négliger les autres membres de la famille qui doivent pouvoir être également informés, avec l'accord du patient, mais sans doute moins prioritairement et de façon moins systématique. La loi aborde l'information de la personne de confiance lorsqu'un patient « *est hors d'état d'exprimer sa volonté* ». Le rôle de la personne de confiance apparaît important et elle est citée en premier dans l'article L. 1111-4 CSP.

On remarque qu'« *en cas de diagnostic ou de pronostic grave* », « *les proches de la personne malade* » sont cités avant la personne de confiance (article L 1110-4 CSP). Dans ce cas, l'information vise à permettre d'apporter un soutien direct au patient et à l'aider dans ses décisions. Cela permet aussi à la famille de s'organiser.

Contenu de l'information à donner à la personne de confiance

L'information à donner correspond aux informations nécessaires à la personne de confiance pour assister le patient et le réconforter. Dans l'absolu, le médecin devrait discuter auparavant avec le patient de ce qu'il souhaite partager avec la personne de confiance mais cela n'est pas toujours possible. Eu égard au secret, le patient peut toujours s'opposer

à l'information de la personne de confiance, notamment sur certaines données à caractère très personnelles.

Par ailleurs, on notera que la personne de confiance n'a pas accès au dossier médical¹⁰. Il ne faut pas confondre la personne de confiance et la présence « *d'une tierce personne* » lors de l'accès au dossier médical. Dans le cadre de l'accès, le médecin, détenteur du dossier, peut conseiller que le patient ait accès à son dossier en présence d'une « *terce personne* » désignée par le patient à cette occasion (article L 1111-7 CSP). Evidemment la personne désignée peut être la personne de confiance, mais pas nécessairement. C'est une « présence », mais l'accès ne peut avoir lieu qu'en présence du patient lui-même.

Dans le champ de la recherche biomédicale

Le « *consentement libre et éclairé* » de la personne doit être recueilli préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale, après information exhaustive, sauf en matière de recherche psychologique où l'information peut se faire succinctement au préalable, si la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible (art L. 1122-1 et art L. 1122-1-1 CSP). Le consentement est donné par écrit ou en cas d'impossibilité, attesté par un tiers indépendant.

La loi du 4 mars 2002 a introduit la personne de confiance dans le champ de la recherche biomédicale en modifiant l'article L 1122-1 CSP, dans les cas où le patient n'est pas à même de donner son consentement. Cette disposition est utilisée essentiellement pour les recherches chez les patients inconscients, aux urgences ou en réanimation notamment.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique est venue modifier ces dispositions à nouveau (**note 11**). Le nouvel article

L. 1122-1-2 CSP dispose qu'en cas de recherches biomédicales, à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité peut prévoir que le consentement du patient n'est pas recherché et que « *seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance... s'ils sont présents* ». La personne de confiance intervient en alternative de la famille. Ce n'est pas ici une simple consultation de la personne de confiance mais son « *consentement* » qui est sollicité.

note 11 : loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique JORF n°185 du 11 août 2004 page 14277

Conclusion

Répondant à la demande sociale, la personne de confiance apparaît comme un nouvel outil de la relation médecin patient qui peut être une aide précieuse pour les cliniciens dès lors qu'elle sera mieux intégrée aux pratiques.

Il conviendra d'évaluer les difficultés d'application dans le domaine de la réanimation, de la fin de vie ou en gériatrie par exemple. Par ailleurs, il faudra étudier si cette nouveauté permet d'améliorer réellement la relation médecin patient et la prise en charge médicale ou s'il n'existe pas en jachère le risque d'une dérive d'une personne de confiance animée d'un esprit de contrôle et de méfiance vis à vis des soignants, ce

qui, à terme, pourrait dériver vers une judiciarisation de la relation médecin patient.

Références

- 1 Loi n°2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JO du 5 mars 2002
- 2 Réunion de synthèse des Etats Généraux de la santé à Paris, 30 juin 1999
- 3 Mistretta P. La loi n°2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Réflexions critiques sur un Droit en pleine mutation. *Juris classeur périodique*, 2002;I 141:1075-1083.
- 4 Décret n° 2002-1463 du 17 décembre 2002 art. 1 Journal Officiel du 18 décembre 2002
- 5 art L 1231-1 CSP : consentement devant le président du tribunal de grande instance, ou le magistrat désigné par lui. En cas d'urgence, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République
- 6 Mélin F. La personne de confiance de l'article L. 1111-6 du code de la santé publique, p. 111-124. dans « La loi du 4 mars 2002 : continuité ou nouveauté en droit médical ? », collection CEPRISCA, édition PUF, 2003
- 7 Esper C. La personne de confiance, Gazette du palais, 15-17 déc 2002:1723-1728
- 8 Dupont M. La personne de confiance, *Responsabilité*, 2003;12:23-25
- 9 Rapport fait au nom de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé (n 3258), enregistré à la Présidence de l'Assemblée

nationale le 18 septembre 2001. <http://www.assemblee-nationale.fr/rapports>

10 Décret n°2002-637 du 29 avril 2002 relatif à l'accès aux informations personnelles détenues par les professionnels et établissements de santé, en application des articles L 1111-7 et L 1112-1 CSP, JO n°101 du 30 avril 2002, p.7790

11 Projet de loi relatif à la santé publique tel qu'adopté par l'Assemblée nationale en 1^{ère} lecture puis le Sénat le 19 janvier 2004 (inscrit à l'ordre du jour de l'Assemblée nationale à compter du 8 avril 2004) intégrant notamment la transposition de la directive 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. www.senat.fr et pour la version consolidée du texte www.inserm.fr/ethique

3. La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques

La personne de confiance : émergence, évolution et enjeux éthiques

C. Manaouil¹, G. Moutel², I. Callies², N. Duchange², O. Jardé¹, C. Hervé²

Correspondance

C. Manaouil,
à l'adresse ci-contre.
e-mail : manaouil.cccile@chu-amiens.fr

¹ Consultation de médecine légale, CHU Nord, place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1.

² Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique & Institut international de recherche en éthique biomédicale (IIREB), faculté de médecine de l'Université Paris V, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris.

La loi française du 4 mars 2002 a instauré la possibilité pour toute personne majeure de désigner une personne de confiance. Celle-ci peut accompagner le patient dans ses démarches de soins et devenir en cas de besoin, un intermédiaire privilégié pour représenter l'avis du patient et à ce titre, elle peut être consultée sans toutefois aller jusqu'à se substituer au consentement du patient.

Mots-clés : personne de confiance - consentement - information - fin de vie

Introduction

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a introduit dans notre droit la notion de personne de confiance [1]. La loi française a fait le choix d'une conception large qui ne cantonne pas l'intervention de la personne de confiance aux situations extrêmes (patient hors d'état d'exprimer sa volonté ou pathologie particulièrement grave) mais l'étend aux situations quotidiennes en médecine. La personne de confiance est habilitée à seconder le patient dans son parcours au sein du système de santé, lors des consultations et hospitalisations et à être ainsi informée dans le même temps que le patient. Par ailleurs, la loi prévoit que la personne de confiance soit « consultée » lorsque le patient se trouve hors d'état d'exprimer son consentement.

Ainsi, en France, la personne de confiance n'est pas seulement conçue pour pallier les situations « limites » mais pour s'intégrer dans toute démarche de soins dès lors qu'une personne souhaite être accompagnée. **Il est donc intéressant de s'interroger aujourd'hui sur la place de ce tiers dans le cadre du colloque singulier entre le médecin et le patient.** Par ailleurs, il est proposé d'étendre cette notion de personne de confiance en lui permettant de se substituer au patient dans la prise de décisions dans certaines situations.

Nous proposons ici d'étudier les enjeux éthiques liés au concept de personne de confiance en examinant d'une part la question de l'intégration de ce tiers extérieur au sein de la relation médecin patient et d'autre part, la question du consentement substitué.

Émergence du concept de personne de confiance

De l'information à la consultation

Prenant acte d'une demande des professionnels de santé, des patients et de leurs familles d'être associés aux décisions médicales en particulier dans des situations difficiles, notamment en soins palliatifs, le code de déontologie médicale, dans son article 36, prévoit que lorsque « le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité. » En fait, le code de déontologie médicale a été intégré au code de la santé publique depuis le décret n° 2004-802 du 29 avril 2004. Il s'agit désormais de l'article R 4172-36 du code de la santé publique (dénommé CSP par la suite).

La notion de personne de confiance prolonge les dispositions du Code de déontologie médicale et de la Charte du patient hospitalisé qui prônent l'information du patient et ouvraient la porte à l'information des proches dans certaines situations (patient inconscient ou pronostic vital engagé) [2, 3]. Ceci permet de faciliter la pratique médicale lorsque le patient n'est pas capable d'exprimer sa volonté. Toutefois, il s'agit là d'une information des proches sans que le consentement de ceux-ci n'ait à être sollicité.

Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), dans un avis de 1998 [4] consacré au consentement éclairé, souhaitait que les textes aillent plus loin que la simple information de proches en proposant la possibilité de la consultation d'un tiers. Ainsi, le CCNE avait notamment proposé que la

« personne malade » ait la possibilité de désigner un tiers, qui ne soit pas seulement une « personne à prévenir » mais qui, informé des volontés et des préférences du patient, puisse être consulté par les soignants.

La personne de confiance est consultée par le médecin mais n'a pas de pouvoir de décision.

Le CCNE a par ailleurs proposé que soit mise à l'étude la possibilité pour toute personne de désigner pour elle-même un « représentant » (ou « mandataire », ou « répondant »), chargé d'être l'interlocuteur des médecins lorsqu'elle est hors d'état d'exprimer elle-même ses choix. Le comité suggérait une « aide au consentement » pour les personnes en perte d'autonomie. Il peut s'agir en pratique de personnes qui débute une pathologie neurologique ou psychiatrique et n'ont pas fait l'objet d'une mesure de protection légale (comme une tutelle ou curatelle) mais ne sont plus capables de donner un consentement éclairé.

Les dispositions de la loi du 4 mars 2002 répondent à ces recommandations exprimées par le CCNE et font suite aux éléments du débat de 1999 [5]. Toutefois, cette loi a, pour l'instant, fait le choix de ne pas faire de la personne de confiance un mandataire du patient, dont le consentement serait sollicité par les professionnels de santé.

Personne de confiance et évolution de la relation médecin-patient

De l'hospitalisation à la médecine de ville

En France, la personne de confiance n'est pas seulement prévue pour pallier les situations « limites » mais pour toute démarche de soins dès lors qu'un patient souhaite être accompagné. Initialement, dans le projet de loi, la personne de confiance était uniquement désignée par le patient hospitalisé. Lors de la préparation de la loi, il a été évoqué la possibilité de désigner une personne de confiance en dehors des cas d'hospitalisation, c'est-à-dire en médecine de ville, ce qui fut retenu [6-8].

Chacun, malade ou non, peut désigner une personne de confiance, qui pourra être utile pour l'accompagner lors de soins en ville, mais également en cas d'accident grave entraînant une hospitalisation en urgence, alors même que le patient n'est pas en état de s'exprimer et ne peut donc pas désigner une personne de confiance à son admission.

La place du tiers dans le colloque médecin-patient

Par le passé, certains patients se présentaient en consultation accompagnés d'un tiers. Toutefois, avant la modification législative, le médecin était libre de juger de l'opportunité de la présence de ce

tiers. La question qui se pose aujourd'hui est de savoir s'il dispose toujours de cette liberté. En effet, avec l'accord du patient, la personne de confiance accompagne et assiste aux « entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions » (art. L 1111-6 CSP). Il s'agit là d'une disposition légale s'imposant au médecin. Si c'est le patient qui le demande, le médecin ne peut pas le refuser d'autant plus que cela risquerait de porter atteinte à la relation de confiance les liant. Pourtant, dans certaines situations cliniques, la présence d'un tiers lors de l'entretien peut être difficile, notamment en psychiatrie. Par ailleurs, le médecin peut suggérer, selon les cas, que la personne de confiance n'assiste pas à l'examen clinique proprement dit et soit présente uniquement à l'entretien, en gynécologie ou en urologie par exemple.

La présence de la personne de confiance nous semble positive pour discuter des informations fournies lors de l'entretien avec le patient, mais il s'agit clairement là d'une dérogation au secret médical. Concernant des sujets intimes, liés notamment à l'environnement ou aux antécédents familiaux, des questions peuvent être délicates à poser en présence d'un tiers. Le patient interrogé sur sa libido dans les suites d'un traitement peut être gêné pour répondre en présence de son conjoint par exemple. Ainsi, le médecin doit expliquer au patient le fait qu'il ait besoin de le voir seul dans un temps de la consultation, même si celui-ci est venu accompagné d'une personne de confiance. Ce peut être initialement ou à la fin de la consultation. Ce n'est pas un déni de droit, mais il faut faire comprendre au patient que momentanément la présence d'un tiers peut être « gênante » dans le cadre de la démarche médicale. Il faut alors faire accepter au patient une consultation en deux temps : une démarche médicale (interrogatoire et/ou examen clinique) seul avec le patient et un entretien en présence de la personne de confiance. Rien dans la loi du 4 mars 2002 ne vient interdire cette pratique.

La place du tiers quand le colloque devient impossible

En dehors de l'accompagnement, l'intérêt pour le patient de désigner une personne de confiance est d'avoir l'assurance que ses demandes, au préalable, seront prises en compte et que la personne de confiance y veillera.

La personne de confiance est consultée par le médecin mais n'a pas de pouvoir de décision.

Elle ne se substitue pas au patient incapable d'exprimer sa volonté. On recherche son témoignage sur ce qu'aurait voulu le patient et non sur sa propre volonté. On peut établir un parallèle avec le recueil du témoignage de la famille pour les prélèvements d'organes sur personne décédée [9]. L'article L 1232-1 CSP prévoit que « si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir le témoignage de sa famille ». On peut lire dans un avis du Comité Consultatif National d'Éthique [10] que « Se faire le porte-parole de l'autre,

c'est se faire l'écho de ses intérêts mais aussi de ses valeurs. Le cas des dons d'organes est une illustration de la confusion possible entre les aspirations du représenté et les préférences personnelles du représentant. Lorsque les membres d'une famille, informés et accompagnés, se voient demander un avis au prélèvement des organes d'un proche, l'effort de parler à la place du défunt devient le recueil d'un témoignage fondé sur la connaissance des valeurs qu'il partagerait ». Effectivement, si la famille témoigne sur une opposition au don d'organes, les médecins ne vont pas à l'encontre de cet avis même s'ils estiment qu'il ne reflète pas forcément l'avis du patient décédé mais plutôt une opposition d'un ou des membres de l'entourage. Le risque, lorsqu'on interroge l'entourage sur la volonté d'un patient, est de recueillir l'avis de cet entourage plutôt qu'un témoignage.

Soulignons enfin le cas des personnes en perte de capacité intellectuelle. Il apparaît souhaitable d'anticiper la désignation d'une personne de confiance quand le patient le peut encore (dès les premiers signes qui alertent le médecin sur une pathologie neurologique, de type Alzheimer). Il apparaîtra impossible, quand la question se posera trop tardivement, de faire une telle désignation, ce qui renvoie à la question de la tutelle.

Cas particuliers

Selon la loi du 4 mars 2002, un patient sous tutelle n'a pas à désigner de personne de confiance. Les patients sous curatelle ou sauvegarde de justice ont eux toute liberté pour en désigner une. En cas de tutelle, la désignation d'une personne de confiance n'est donc pas possible sauf dans le cas où, ayant été choisie antérieurement à la mesure de tutelle, elle est confirmée par le juge. En effet, si une mesure de tutelle est ordonnée, l'article L 1111-6 CSP prévoit que le juge des tutelles peut confirmer ou révoquer la désignation.

Ce point a fait l'objet d'un débat au parlement. L'amendement du député Jean-Luc Prélé a été rejeté alors qu'il proposait d'étendre aux majeurs sous tutelle la possibilité de désigner une personne de confiance [11].

Cette impossibilité nous semble contestable. **Il apparaît délicat de confier au tuteur la gestion de la santé d'un individu alors qu'il a été instauré pour gérer un patrimoine.** En effet, le tuteur est mandaté pour protéger les biens d'une personne et représente le patient dans les actes de la vie civile [12]. Pourtant, aujourd'hui, c'est le tuteur qui peut avoir accès au dossier médical du majeur sous tutelle (art. R 1111-1 CSP) et qui doit être consulté par le médecin. En effet, la loi du 4 mars 2002 prévoit que les droits des majeurs sous tutelle en matière d'information et de consentement sont exercés par le tuteur (art. L 1111-2 CSP). On notera cependant que les majeurs sous tutelle ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée à leurs facultés de discernement.

Il nous semble en pratique qu'il est difficile pour le tuteur de prendre des décisions médicales pour autrui. Ceci souligne aussi le problème de l'uniformité de la loi par rapport à des situations cliniques fort différentes. Des patients sous tutelle ont en pratique une autonomie et une compétence à consentir alors que d'autres patients non protégés légalement sont totalement incapables de donner leur point de vue. Pour toutes ces raisons, il aurait été préférable de proposer que le juge des tutelles désigne dans ce cas un médecin indépendant, sorte de « tuteur médical » jouant le rôle de personne de confiance.

De même que le majeur sous tutelle, le mineur n'a pas le droit de désigner une personne de confiance, ce qui soulève d'autres questions. Ce choix législatif peut paraître étonnant du fait que la tendance actuelle des textes en la matière est celle d'une plus grande autonomie des mineurs vis-à-vis des titulaires de l'autorité parentale, le mineur ayant parfois la possibilité d'écarter totalement ses parents des décisions médicales le concernant (art. L 1111-5 CSP).

Vers un glissement du concept de consultation au concept de consentement de la personne de confiance

Légitimité du consentement de la personne de confiance ?

Avec la notion de personne de confiance, le législateur, dans le cadre du vote de la loi du 4 mars 2002, s'est engagé dans une « *logique de représentation du consentement* » du patient [13] sans pour autant instituer le consentement substitué. La notion de personne de confiance a été reprise dans la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique et la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [14, 15]. Dans le cadre de ces lois, dans certains cas particuliers (recherche biomédicale, étude de facteurs génétiques), on s'oriente vers un consentement de la personne de confiance, et non plus une simple consultation de la personne. Ceci rejoint une vision anglo-saxonne des soins.

L'origine de ce glissement vient de l'importance prise par le principe de consentement de la personne qui est désormais ancré dans la pratique médicale et dans notre législation (art. 16-3 Code civil et L 1111-4 CSP).

Il est difficile pour le tuteur de prendre des décisions médicales pour autrui.

L'obligation et la formalisation de l'obtention du consentement ont d'abord été instaurées dans le cadre de la recherche biomédicale [16]. Le besoin de

participation des patients dans le domaine du soin a ensuite émergé sous l'impulsion des associations de malades. Ceci s'est concrétisé par la convention d'Oviedo [17] dont l'article 5 prévoit comme règle générale qu'une « *intervention dans le domaine de la santé ne peut être effectuée qu'après que la personne concernée y a donné son consentement libre et éclairé* ».

Dans la Charte européenne des droits fondamentaux, il est indiqué également que le consentement libre et éclairé de la personne concernée doit être respecté dans le cadre de la médecine (article 3) [18].

Tout individu doit donc pouvoir donner ou refuser librement son consentement à toute intervention, traitement, investigation ou action de prévention. Cette règle repose sur une reconnaissance de plus en plus grande de l'autonomie du patient dans sa relation avec les professionnels de santé. Peu à peu, tous les pays adoptent des lois sur les droits des patients : le Danemark, la Finlande, la Grèce, la Norvège, les Pays Bas... [19]. Dans ce cadre, se pose la question du respect de la volonté du patient en cas d'impossibilité d'obtenir son consentement. Doit-on donner toute latitude au médecin ou au contraire, l'obliger à obtenir le consentement d'un tiers qui se substituerait alors à celui du patient ? C'est pourquoi il a été proposé de conférer un véritable pouvoir de décision à une personne désignée par le patient [20]. Ceci soulève trois questions : a) celle de la concordance entre l'avis du patient et le témoignage qu'en apporte la personne de confiance, b) celle de la compétence à consentir et c) celle de la place de l'avis de la personne de confiance par rapport à l'avis du médecin.

a) Tout d'abord, la personne qui va consentir à la place du patient est-elle à même de prendre une décision conforme à ce qu'aurait souhaité le patient ? Le consentement d'un tiers ne peut et ne doit jamais avoir la même valeur que celui du patient, car ce n'est pas le tiers qui subit la maladie et les traitements. Le vécu de la maladie peut venir modifier une opinion préalablement émise, qui ne doit pas, par le truchement du consentement d'un tiers, rester figée.

Le consentement d'un tiers ne peut et ne doit jamais avoir la même valeur que celui du patient.

Il faut garder à l'esprit que même une personne choisie par le patient et partageant les mêmes valeurs ne peut, de façon certaine, exprimer la volonté du patient. Des travaux montrent que la décision de la personne de confiance n'est pas toujours celle qu'aurait prise le patient s'il avait été capable de donner son consentement [21]. Il existe des discordances entre l'avis du patient et celui de la personne de confiance. Warren *et al.* ont montré que sur

55 proches qui pensaient que le patient ne donnerait pas son consentement, 17 acceptaient cependant l'inclusion du patient dans une étude de prévalence des infections urinaires chez des personnes âgées démentes porteuses d'une sonde vésicale [22]. Une autre étude de simulation de protocoles de recherche a montré, en soins intensifs, que le consentement des proches comportait entre 16 et 20,3 % de faux positifs, c'est-à-dire que le proche donne son accord alors que le patient, lorsqu'il est interrogé, refuse son inclusion [23].

b) La personne de confiance a-t-elle compétence pour consentir à la place du patient. On peut en effet s'interroger sur la pertinence de la décision de la personne de confiance. Un « profane » en matière médicale peut-il décider au même titre qu'un professionnel ? Un médecin désigné par le patient ne serait-il pas tout à fait légitime pour prendre une décision, quitte à ce qu'il en rende compte devant un comité d'expert, voire un juge selon les cas.

Cela pose la question de la formation de la personne de confiance et du rôle des associations d'aide aux patients, « *notamment au regard de l'évolution de l'appropriation des connaissances médicales par le public* » [24]. Aujourd'hui on peut consulter des ouvrages de vulgarisation médicale, des sites d'information sur Internet... À travers cette question se posent les problèmes de la fiabilité et de l'actualité des informations fournies et surtout de leur compréhension dans le contexte médical propre d'un patient.

c) Dans ce cadre se pose la question de savoir jusqu'où le médecin doit tenir compte de l'avis de la personne de confiance. Nous pensons que le médecin doit en tenir compte tout en restant maître de la décision thérapeutique. Ainsi, par exemple, si une personne de confiance proposait un traitement qui irait à l'encontre de l'intérêt du patient dans l'esprit du médecin, il nous semble que celui-ci devrait alors agir dans l'intérêt du patient. Le médecin ne doit pas à tout prix suivre les directives de la personne de confiance mais uniquement la consulter. Face à un refus de soins, le médecin doit essayer de convaincre la personne de confiance de l'intérêt des soins proposés pour le patient. On pense par exemple au refus de soins par idéologie (refus de transfusion, refus de césarienne...).

Il est évident que toutes ces questions se posent également vis-à-vis de l'avis du patient mais l'autonomie de celui-ci est reconnue par la loi du 4 mars 2002, de même que son droit à refuser des soins. Ces questions se poseront avec plus d'acuité concernant l'avis d'un tiers.

Dans le champ de la recherche biomédicale

L'avis n° 58 du CCNE reprend l'idée d'un interlocuteur privilégié pour la démarche de soins mais soulève également la question dans la recherche, faisant suite aux demandes des médecins responsa-

bles de protocoles de recherches cliniques dans des domaines comme les urgences, la réanimation, la psychiatrie ou la gériatrie [4]. La déclaration d'Hel-sinki de l'Association médicale mondiale édicte les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [25]. On peut lire à l'article 22 qu'après « s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins ».

La loi du 4 mars 2002 a introduit la personne de confiance dans le champ de la recherche biomédicale en modifiant l'article L 1122-1 CSP, dans les cas où le patient n'est pas à même de donner son consentement. Cette disposition est utilisée essentiellement pour les recherches chez les patients inconscients, aux urgences ou en réanimation notamment.

La loi relative à la politique de santé du 9 août 2004 réalise une révision importante des dispositions du code de la santé publique concernant les recherches biomédicales [15]. L'article L 1122-1-1 du CSP dispose que « aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information [...] Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. »

En dehors des majeurs protégés, il n'y a pas de représentant légal pour les majeurs pour exprimer ou non le souhait qu'une recherche soit effectuée. La personne de confiance n'est pas un représentant légal du patient. Le médecin peut s'affranchir du consentement du patient dans des situations d'urgence ou d'impossibilité d'obtenir un consentement. Dans certains cas, le consentement est différé et donné par le patient ultérieurement, mais il ne s'agit plus d'un réel consentement une fois la recherche réalisée, sauf s'il existe une possibilité de tout annuler.

Certains auteurs se sont interrogés sur la nécessité d'un aménagement du consentement pour la recherche sur personne incapable de consentir [26]. Aujourd'hui, la loi française ne prévoit pas une simple consultation d'une tierce personne mais l'obtention de son consentement en lieu et place du consentement du patient, ceci étant cependant limité « dans des situations d'urgence ». Le nouvel article L 1122-1-2 CSP dispose qu'en cas de recherches biomédicales, à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité peut prévoir que le consentement du patient n'est pas recherché et que « seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance [...] s'ils sont présents ». La personne de confiance intervient en alternative de la famille. **Ce n'est pas ici une simple consultation**

de la personne de confiance mais un « *consentement* » qui est sollicité.

On peut se demander si ceci ne conduit pas à une vision utilitariste de la recherche qui s'oppose à la liberté individuelle du patient. On met en avant ici l'intérêt collectif (la santé publique) par rapport à l'intérêt individuel. Il s'agit d'un choix de société. Une telle approche rejoint celle de certaines campagnes de vaccination obligatoire, de la pratique d'examen à la recherche de maladies infectieuses, par exemple le dépistage de la tuberculose ou d'une méningite mais aussi la pratique d'autopsie dans un but sanitaire [27]... On note le paradoxe de voir dans le même temps affirmer des droits multiples des patients et de réglementer de plus en plus l'exercice médical. En effet le Code de la santé publique s'étoffe tous les ans de nouvelles réglementations de l'activité médicale [28]. Le droit des patients se heurte parfois à la réglementation autorisant ou non certains actes médicaux, notamment la pratique réglementée de la ligature des trompes ou des canaux déférents à visée contraceptive [29]. Il est évident que la loi doit établir des limites afin d'éviter des choix irrationnels de patients en dehors de toute logique médicale.

Le Comité Consultatif National d'Éthique a rendu un avis sur le consentement substitué [4]. On peut lire que « La question, si le représentant a seulement un rôle consultatif, ou s'il est habilité à participer aux décisions, voire à consentir à un acte de recherche pour la personne en incapacité, est à débattre [...] La présence de tiers exerçant un droit de regard sur l'ajustement de la recherche aux intérêts du patient constitue le plus sûr garant des bonnes pratiques. Cette tierce présence, de quelque manière qu'on l'envisage, devrait se borner à « rendre présent » celui que son état a rendu en quelque sorte « absent au monde », momentanément ou irréversiblement, et qui serait capable de dire s'il y a risque qu'une personne en état de vulnérabilité soit victime d'abus. »

Cet avis est fondamental mais il se fonde plutôt sur un droit de regard et ne légitime pas ce que propose la loi de santé publique, c'est-à-dire un consentement substitué.

L'euthanasie et la fin de vie

Périodiquement a été évoquée en France la possibilité d'une légalisation de l'euthanasie et d'une clarification de l'arrêt de soins en fin de vie. Une des difficultés est de déterminer sur qui repose la décision. Que la décision soit confiée à un médecin, à la consultation d'un comité d'experts ou même d'un comité d'éthique pluridisciplinaire, la question se posera toujours de savoir dans quelle mesure l'avis de l'entourage sera pris en compte. Faut-il donner la priorité à l'entourage par rapport au savoir et à la compétence des soignants ? Qui peut agir au mieux dans l'intérêt du patient ? Plusieurs cas de figures apparaissent comme devant être débattus. L'entourage ou la personne de confiance peuvent être a) simplement informés dans un esprit de transpa-

rence des pratiques médicales, b) consultés avant de prendre une décision pour recueillir l'avis du patient s'il s'était exprimé auparavant, c) sollicités pour donner ou non son consentement en lieu et place du patient.

Nous pensons que l'avis de la personne de confiance pourrait être déterminant et apporter une aide à la décision pour l'équipe soignante.

La loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie a repris les propositions de la mission d'information présidée par monsieur Jean Léonetti sur l'accompagnement de la fin de vie [30, 31]. Toutes les décisions de limitation ou d'arrêt de traitement doivent être motivées et inscrites dans le dossier médical. Le but est d'imposer une procédure collégiale et transparente pour permettre de limiter ou interrompre un traitement. Ce qui se faisait en secret doit désormais se faire en toute connaissance de cause par chacun des intervenants auprès du malade.

L'article L 1110-5 CSP a été ainsi complété : « Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort. Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie, il doit en informer le malade, [...], la personne de confiance [...], la famille ou, à défaut, un des proches. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical. »

La personne de confiance est ici citée en premier. Il s'agit ici d'une information et non d'un consentement de la personne de confiance, concernant un patient qui est conscient.

Dans le cas du malade inconscient, aucune intervention ou investigation, aucun arrêt du traitement ne pourra être réalisé sans procédure collégiale (définie par décret) et sans consultation de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche. L'article L 1111-4 CSP a été complété par : « Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, la limitation ou l'arrêt de traitement susceptible de mettre sa vie en danger ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale [...] et sans que la personne de confiance [...] ou la famille ou, à défaut, un de ses proches et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne, aient été consultés. »

Si un malade qui n'est pas en fin de vie, manifeste un refus de soins mettant sa vie en danger, le médecin peut faire appel à un confrère et demander au malade après un délai raisonnable, s'il réitère sa décision.

Par ailleurs, la possibilité pour les patients de rédiger des directives anticipées pour le cas où ils seraient hors d'état d'exprimer leur volonté a été instaurée par la loi du 22 avril 2005 : « À condition qu'elles aient été établies moins de trois ans avant l'état d'inconscience de la personne, le médecin en tient compte pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de

traitement la concernant. » (art. L 1111-11 CSP). Lorsque le patient est inconscient, ces directives permettront d'avoir l'avis du patient à titre indicatif. La date de validité des directives anticipées a été fixée à trois ans pour tenir compte du fait que l'état d'esprit de la personne non malade qui les rédige n'est pas le même que quand elle est confrontée à une pathologie. Encore faudra-t-il que ces directives soient datées...

Enfin l'article L 1111-13 CSP dispose que « Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin peut décider de limiter ou d'arrêter un traitement inutile, disproportionné ou n'ayant d'autre objet que la seule prolongation artificielle de la vie de cette personne, après avoir respecté la procédure collégiale [...] et consulté la personne de confiance [...], la famille ou, à défaut, un de ses proches et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne. »

Concernant le patient gravement atteint et inconscient ou hors d'état d'exprimer sa volonté, l'avis de la personne de confiance devrait prévaloir sur celui de l'entourage : « Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause et hors d'état d'exprimer sa volonté, a désigné une personne de confiance [...], l'avis de cette dernière, sauf urgence ou impossibilité, prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées, dans les décisions d'investigation, d'intervention ou de traitement prises par le médecin. » (art. L 1111-12 CSP).

Les décrets d'applications de la loi du 22 avril 2005 n'ont pas encore été publiés.

La concertation avec la personne de confiance, comme une aide à la décision pour l'équipe soignante, est donc instaurée. Est-ce prendre un avis pour fonder une décision médicale sur une base plus solide sachant que le médecin pourrait ne pas suivre l'avis de la personne de confiance ou chaque médecin cherchera-t-il un avis positif sur l'arrêt des soins de la personne de confiance, ce qui rejoint alors un consentement ? En pratique, des travaux ont montré que la consultation d'une personne de confiance conduira à s'abstenir en cas de désaccord de cette personne sur l'arrêt des soins, d'une part pour ne pas se mettre en situation de confrontation morale et d'autre part de crainte de poursuites judiciaires [32].

Perspectives et conclusion

Ces nouvelles perspectives montrent que le débat sur la place de la personne de confiance n'est pas clos et qu'il conviendra d'analyser les effets de cette réforme sur le long terme.

Il faut se garder de dérives qui consisteraient à passer d'une simple consultation d'une personne de confiance à la recherche du consentement de cette personne qui serait un consentement pour autrui. En pratique, il pourrait exister un phénomène de glissement.

Serait-il toujours justifié de s'en remettre à l'avis d'une personne de confiance même désignée par le patient ? Au cas où la personne de confiance s'opposerait à des soins jugés nécessaires, le médecin serait dans une position délicate. Enfin, l'avis de la personne de confiance pourrait aussi être contraire aux intérêts de santé publique (refus de dépistage d'une maladie contagieuse, refus de vaccination...).

Soulignons enfin le poids de la responsabilité morale pour cette personne de confiance, alors qu'elle n'a ni la compétence, ni même peut-être la volonté d'assumer des choix difficiles. Quand la personne de confiance accepte un soin et que cet avis vaut « consentement », cela fait peser une lourde charge sur elle, surtout en cas de survenue de complications. Cette question est d'autant plus importante si l'on s'interroge sur l'indépendance de cette personne de confiance vis-à-vis de l'équipe médicale.

L'avis de la personne de confiance est-elle une meilleure garantie que l'avis d'un expert (comme c'est le cas pour les hospitalisations sous contrainte), qu'une décision collégiale d'experts (décisions d'interruption médicale de grossesse) ou d'un comité indépendant, voire même le recours au juge (prélèvement d'organe sur donneur vivant) ? Ainsi de nombreuses questions restent posées, auxquelles on peut ajouter le fait que la personne de confiance peut se trouver en possession de tous les éléments médicaux d'un patient et qu'elle n'est pas assujettie au respect du secret, ce qui, en cas de divulgation par son intermédiaire, est une fragilisation du secret médical. Il y a donc une réflexion à mener sur l'information et l'éducation de la personne de confiance quant à ses responsabilités.

Ce volet de la loi du 4 mars 2002 n'est pas encore appliqué dans tous les établissements de soins, notamment du fait d'un manque de connaissance et de formation du personnel médical et paramédical. Les explications données sur cette personne de confiance auprès des patients ne sont pas toujours claires, notamment pour la différencier de la personne à prévenir. Existe-t-il un manque d'implication ou d'adhésion des soignants au principe même de la personne de confiance ? Faut-il rechercher une défiance face à une éventuelle « concurrence » de la famille ? Peut-être les personnels hospitaliers ont-ils des difficultés à percevoir les limites du rôle de chacun vis-à-vis du respect des droits du patient : entre l'institution hospitalière, le patient, sa famille, son entourage, la personne de confiance, son médecin traitant... Il est souhaitable que des dialogues s'instaurent sur ce sujet entre les soignants afin de leur montrer les aspects positifs du dispositif et lever les réticences. La personne de confiance choisie par le patient lui-même peut être remarquable par sa connaissance du patient et son action de solidarité, notamment lors de l'annonce d'une maladie [33]. Elle peut prévenir les malentendus, voir les conflits entre patient-soignants ou famille-soignants et aider à la prise de décision.

Références

1. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JORF du 5 mars 2002.
2. Manaouil C, Moutel G, Callies I, Duchange N, Graser M, Jardé O *et al.* La personne de confiance : nouvel outil de la relation médecin patient. *Presse Médicale* 2004 ; 33 : 1465-8.
3. Charte du patient hospitalisé, annexée initialement à la circulaire du 20 septembre 1974, puis à la circulaire du 6 mai 1995 (www.legifrance.gouv.fr).
4. Avis du CCNE n° 58 du 12 juin 1998. Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. *Les cahiers du CCNE*, n° 17, 1998 (www.ccne-ethique.fr).
5. Réunion de synthèse des États Généraux de la Santé à Paris, 30 juin 1999.
6. Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Culturelles, Familiales et Sociales sur le projet de loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé (n° 3258), enregistré le 18 septembre 2001, www.assemblee-nationale.fr/rapports.
7. Rapport n° 174 de messieurs Francis Giraud, Gerard Dériot, Jean-Louis Lorrain, fait au nom de la Commission des Affaires Sociales, déposé le 16 janvier 2002, www.senat.fr/rap/.
8. Rapport fait au nom de la commission mixte paritaire chargée de proposer un texte sur les dispositions restant en discussion du projet de loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé, par Claude Evin et Francis Giraud, n° 220, Sénat, annexe au procès-verbal de la séance du 8 février 2002, www.senat.fr/rap/.
9. Art. L 1232-1 CSP : le prélèvement peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement.
10. Avis du CCNE n° 79 du 18 septembre 2003, Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme, www.ccne-ethique.fr.
11. Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Culturelles, Familiales et Sociales (n° 3258), 18 septembre 2001, www.assemblee-nationale.fr/rapports.
12. Dupont M. La personne de confiance. *Responsabilité* 2003; 12: 23-5.
13. Mathieu B. Les droits des personnes malades, *Petites affiches*, numéro spécial du 19 juin 2002: 10.
14. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF du 7 août 2004 (www.legifrance.gouv.fr). Pour la version consolidée, réseau Rodin : <http://infodur.inserm.fr/ethique>.
15. Loi relative à la politique de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004, JORF du 11 août 2004.
16. Loi dite « Huriet-Sérusclat » n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. JORF du 22 décembre 1988.
17. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (<http://conventions.coe.int/>).
18. Charte européenne des droits fondamentaux, de l'Union Européenne : proclamation solennelle, Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne, Commission Européenne, *Journal officiel des Communautés Européennes*

- (JOCE) C 364 du 18 décembre 2000 et JOCE C 007/8 du 11 janvier 2001 (rectificatif), www.info-europe.fr.
19. La Belgique a adopté une loi le 22 août 2002, qui prévoit notamment l'information du patient. En Grande Bretagne, une charte du patient instaure des droits aux patients. En Allemagne, la jurisprudence impose l'information du patient. Dans certains états américains est désigné un *health care agent* qui prend les décisions relatives à la santé d'un patient lorsqu'il n'est pas en état de s'exprimer. Le code civil québécois prévoit également qu'une personne peut remplacer le patient si elle est « *autorisée par la loi ou par un mandat donné en prévision de son incapacité* ». www.canlii.org. Chenal F, Roca H, Van Den Heuvel T. Le droit des malades en Europe : comparaison des législations de certains pays voisins de la France. *Actualités Jurisanté* 2003 ; 453 : 4-9.
 20. Duprat JP. Le consentement anticipé aux soins pour maladie grave. *Juris Classeur périodique* 2001, I, 369.
 21. Emmanuel EJ. Proxy decision making for incompetent patients. An ethical and empirical analysis. *JAMA* 1992; 267: 2067-71.
 22. Warren JW *et al*. Informed consent by proxy. An issue in research with elderly patients. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 1124-8.
 23. Coppolino M, Ackerson L. Do surrogate decision makers provide accurate consent for intensive care research. *Chest* 2001; 119: 603-12.
 24. Moutel G. Le consentement dans les pratiques de soins et de recherche en médecine. Entre idéalismes et réalités cliniques, Paris, L'Harmattan, 2003 : 28.
 25. Version adoptée par la 18^e Assemblée Générale de l'Association Médicale Mondiale (représentant tous les médecins dans le monde), Helsinki, juin 1964 puis amendée lors des Assemblées générales.
 26. Lemaire F. Communication présentée au Séminaire d'actualité de droit médical du 6 et 7 mai 2003, Droit et éthique de la recherche biomédicale organisé à Toulouse en partenariat avec l'IREB (Institut international de recherche en éthique biomédicale).
 27. Autopsies médicales réalisées en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique selon l'article L 1211-2 CSP.
 28. Par exemple, il existe une réglementation spécifique de la procréation médicalement assistée (art. L 2141-1 CSP et suivants), de la pratique de la radiologie (décret n° 2003-270 du 24 mars 2003 : art. R 1333-55 et suiv. CSP).
 29. Article L 2123-1 CSP issu de la loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, JO du 7 juillet 2001 qui prévoit que ces interventions ne peuvent être pratiquées que sur une personne majeure, à qui l'on remet un dossier d'information écrit et seulement à l'issue d'un délai de réflexion de 4 mois après la 1^{re} consultation médicale et après confirmation écrite.
 30. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005, relative aux droits des malades et à la fin de vie, JORF du 23 avril 2005.
 31. Jardé O, Manaouil C, Graser M, Montpellier D. Autour des propositions de la mission d'information sur l'accompagnement de la fin de vie. *Éthique et santé* 2005 ; 2 : 23-6.
 32. Rodríguez-Arias D. Les directives anticipées en France : expériences et attitudes des professionnels en réanimation, mémoire de DEA d'éthique médicale et biologique, disponible sur le réseau Rodin, <http://infodor.inserm.fr/ethique>.
 33. Dossier thématique : Dire la maladie. *Éthique et santé* 2004 ; 1 : 22-46.

4. L'accès aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine : analyse des limites du rôle du droit positif français et projet de loi relatif à la bioéthique par rapport à la réalité des pratiques de la recherche

L'ACCÈS AUX CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET FŒTALES D'ORIGINE HUMAINE : ANALYSE DES LIMITES DU RÔLE DU DROIT POSITIF FRANÇAIS ET DU PROJET DE LOI RELATIF À LA BIOÉTHIQUE PAR RAPPORT À LA RÉALITÉ DES PRATIQUES DE RECHERCHE ¹

Ingrid CALLIES *

INTRODUCTION

Depuis quelques années, un débat s'est instauré quant à l'accès par les chercheurs aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine et à leur utilisation. On porte en effet un intérêt grandissant à ces cellules dont on peut penser qu'elles ouvrent des perspectives considérables dans le domaine de la thérapie cellulaire. Ainsi, des scientifiques français dont quatre prix Nobel, ont lancé un appel afin que des recherches sur des embryons humains soient très rapidement autorisées en France².

Un tel débat se pose à une échelle internationale. En effet, à l'heure actuelle, les législateurs au plan national ne peuvent plus se permettre de décider de sanctionner pénalement des pratiques si celles-ci sont autorisées dans les pays voisins. Les scientifiques peuvent se déplacer ou travailler en collaboration avec des équipes étrangères si une pratique est interdite dans leur propre pays. La réflexion du législateur doit donc être comparative, le risque lié à l'interdit étant de voir ses chercheurs aller faire progresser la science ailleurs.

* Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique de la Faculté de médecine Necker, Université Paris V. Institut International de Recherche en Éthique Biomédicale (IIREB).

1. Etude réalisée avec le soutien du GIP Génopole d'Evry.

2. La recherche française va-t-elle prendre du retard dans l'étude des cellules souches embryonnaires ? Lettre ouverte-pétition.

www.geocities.com/es_cell_opinion/es_cell-petition.htm.

Il n'y a pas réellement de législation au plan international en cette matière. Si la convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, Convention sur les droits de l'homme et de la biomédecine, a été signée à Oviedo en 1997 au niveau du Conseil de l'Europe, elle dispose que chaque pays doit, nationalement, décider d'autoriser ou d'interdire la recherche sur l'embryon.

L'Union européenne, quant à elle, ne dispose pas de la compétence de légiférer en la matière. Toutefois, il est intéressant de noter que deux directives abordent indirectement la question. La directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, dispose que « *les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales* » ne sont pas « *brevetables* ». La directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro prévoit que « *le prélèvement, la collecte et l'utilisation de tissus, de cellules et de substances d'origine humaine sont régis, pour les aspects éthiques, par les principes énoncés dans la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, ainsi que par les réglementations qui peuvent exister en la matière dans les États membres* ».

En l'absence de législation internationale en la matière, il faut donc se tourner vers le droit des différents États.

À l'échelle européenne, certains pays ont interdit toute recherche sur les embryons vivants. C'est le cas de l'Autriche et de l'Irlande.

Au sein d'un deuxième groupe de pays, certaines recherches sont autorisées sur l'embryon uniquement si elles sont utiles à l'embryon. C'est le cas de la France et de l'Allemagne. D'autres pays autorisent la recherche sur l'embryon jusqu'au 14^e jour et/ou sous certaines conditions. C'est le cas de la Belgique, du Danemark, de l'Espagne, de la Finlande, de la Grèce, des Pays-Bas, de la Suède et du Royaume-Uni.

Enfin, certains pays n'ont pas adopté de réglementation en la matière pour l'instant. C'est le cas de l'Italie, du Luxembourg et du Portugal³.

3. Avis n°15 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne du 14 novembre 2002, Les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation.
http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics.

En ce qui concerne plus particulièrement la France, l'Assemblée Nationale, en première lecture et en deuxième lecture, et le Sénat, en première lecture uniquement, ont adopté un projet de loi relatif à la bioéthique (le « Projet de Loi »). Le Projet de Loi doit donc encore être adopté par les deux chambres du Parlement français dans les mêmes termes avant de pouvoir être promulgué et de devenir loi.

Or, le débat sur la légalisation de l'accès par les chercheurs en France aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine est faussé. Il a en effet été dit et écrit⁴ que les chercheurs français n'avaient pas accès aux cellules souches embryonnaires alors qu'une telle affirmation est erronée. Si les chercheurs français n'ont pas accès aux cellules souches issues de l'embryon aux tous premiers stades de son développement, ils ont accès à des embryons plus développés et morts.

Nous allons exposer une étude que nous avons réalisée sur la question de l'accès par les chercheurs aux cellules souches embryonnaires et fœtales d'origine humaine et à leur utilisation avant d'en discuter les résultats au regard du Projet de Loi.

I. – MÉTHODE

Nous avons dans un premier temps réalisé une étude de données de bibliographie avant de réaliser une évaluation des pratiques sur le site du Genopole d'Evry.

Cette évaluation a été réalisée par un questionnaire anonyme envoyé à 235 personnes divisées en quatre groupes de destinataires : directeurs d'équipe ; chercheurs et techniciens ; autres personnes pouvant être confrontées à l'avenir à ce type de recherches ; cadres d'entreprises. Les questions étaient divisées en 2 parties : une 1^{re} partie relative à la pratique des personnes effectuant actuellement des recherches sur les cellules souches d'origine humaine. Une seconde partie comportant des questions générales relatives aux recherches sur les cellules souches.

4. Notamment : Jean-Yves Nau. La France autorise l'importation des cellules souches issues d'embryons humains. Le Monde des 5-6 mai 2002.

II. – RÉSULTATS

A. Clarification des termes du débat

Une clarification des termes du débat est nécessaire. Tout d'abord, il est nécessaire de clarifier les termes en ce qui concerne les différentes sources possibles. Il faut ensuite déterminer les différents potentiels de différenciation des cellules souches. La lecture combinée de ces deux séries d'éléments nous permettra de déterminer les différentes sources possibles des cellules souches embryonnaires dans le cadre de la recherche en France.

1) *Les différentes sources possibles*

Les sources possibles sont au nombre de trois, en fonction du stade de développement de l'être humain dont elles sont issues. Elles peuvent être ainsi issues d'une personne déjà née et on parle alors le plus souvent de cellules souches adultes mais on peut aussi utiliser le vocable de cellules souches issues d'une personne déjà née, qui nous paraît plus exact. Il existe ainsi différentes « localisations » de cellules souches chez une personne déjà née comme par exemple les cellules souches nerveuses.

Une autre source possible est constituée par le cordon ombilical et par les tissus et organes fœtaux. En effet, on peut isoler des cellules souches hématopoïétiques à partir du sang du cordon⁵ et des cellules souches de différents types à partir du tissu neural fœtal⁶ et du foie fœtal⁷.

La troisième source possible est l'embryon. On parle normalement d'embryon jusqu'à la huitième semaine après la fécondation et de fœtus de la neuvième semaine au terme de la grossesse⁸. Toutefois, en ce qui concerne

5. Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche et en thérapeutique, comparaison avec les cellules souches embryonnaires, Rapport établi en novembre 2000 à la demande de Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences.

6. Voir notes 3 et 5.

7. Greffes des cellules souches et perspectives de thérapie génique chez le fœtus humain, J.-L. Touraine, Med Hyg 2000 ; 58 : 1000-6.

8. Embryologie générale et Fœtopathologie, D. Carles (Laboratoire de Fœtopathologie - Université Victor Segalen, Bordeaux 2 - France) et R. Darboux (MEPS - Faculté des Sciences de la Santé - Cotonou - Bénin), <http://www.apprentoile.u-bordeaux2.fr/WEmbryo/Default.htm>.

les recherches sur les cellules souches, il semble qu'on entend ici par embryon l'œuf à un stade de développement très précoce. Il s'agirait du stade deux à trois jours après la fécondation⁹, stade de morula.

2) Les différents potentiels de différenciation

On désigne par le vocable « cellules souches », des cellules indifférenciées, ayant la capacité de se diviser, dite capacité de prolifération, en créant soit (i) des cellules identiques à elles-mêmes, soit (ii) des cellules différenciées, spécialisées qui constituent les différents tissus¹⁰.

Les cellules souches totipotentes sont celles dont le potentiel de différenciation est le plus élevé. En effet, elles sont totalement indifférenciées et peuvent permettre le développement d'un être humain. Il s'agirait de cellules à un stade situé entre le deuxième et le sixième jour après la fécondation¹¹.

Les cellules souches pluripotentes constituent le stade de différenciation suivant. Ces cellules ont vocation à former tous les tissus de l'organisme, ce qui représente plus de deux cents types cellulaires. Ces cellules ne peuvent pas donner d'embryon par elles-mêmes. Les cellules souches pluripotentes peuvent être des cellules : ES, isolées à partir de la masse interne du blastocyste et EG, issues de l'ébauche du tissu germinale du fœtus¹². C'est au cours de la quatrième semaine après la fécondation qu'apparaissent les cellules germinales primordiales¹³.

Les cellules souches multipotentes sont déjà programmées dans la création de types tissulaires différenciés groupés au sein d'un tissu ou d'un organe spécifique. Ces cellules peuvent être issues d'une personne déjà née ou du cordon ombilical ou des tissus et organes fœtaux¹⁴.

Le dernier stade de différenciation est celui d'une différenciation totale. En effet, les cellules souches unipotentes ou progénitrices ne peuvent produire qu'un seul type de cellules¹⁵.

9. Voir note 3.

10. Voir notes 3 et 5.

11. Voir notes 3 et 5.

12. Voir notes 3 et 5.

13. Atlas de poche d'embryologie, Médecine-Sciences, Flammarion 2002, p. 14.

14. Voir notes 3 et 5.

15. Voir notes 3 et 5.

En ce qui concerne le potentiel de différenciation, il y a donc :

- 1) des cellules souches totipotentes qu'on ne peut obtenir qu'à partir d'un embryon au tout premier stade de son développement,
- 2) des cellules pluripotentes qu'on peut obtenir à partir d'un embryon ou d'un fœtus,
- 3) et des cellules souches multipotentes et unipotentes qu'on peut obtenir à partir d'un fœtus ou d'une personne déjà née.

Ainsi, seules les cellules totipotentes ne peuvent provenir que d'embryons dans les tous premiers stades de leurs développements et donc d'embryons surnuméraires ou créés spécialement pour la recherche. Il s'agit là des seules cellules embryonnaires auxquelles les chercheurs français n'aient pas accès pour l'instant.

B. Résultats de l'évaluation des pratiques

54 questionnaires ont été renvoyés, dont 5 refus de participer, c'est-à-dire 49 questionnaires remplis ce qui donne un taux de 20,9% de réponses.

Parmi ces réponses, 4 (8,2%) émanent de personnes travaillant sur les cellules souches humaines : 1 technicien et 3 chercheurs. Nous ne pouvons pas rapporter ce nombre au nombre total de personnes travaillant sur les cellules souches humaines car nous ne le connaissons pas au vu des listes que nous avons.

Toutefois, on sait que Généthon, laboratoire de recherche situé sur le site du Génomus d'Evry consacre depuis 2001 le tiers de son activité aux cellules souches. En outre, aucun directeur de recherche travaillant sur les cellules souches humaines n'a souhaité répondre.

Les sources de ces cellules souches sont très variées : embryons et fœtus issus d'interruption de grossesse, cellules post-natales (le sang de cordon apparaît comme la source principale, sang périphérique, moelle osseuse et polypes nasaux) et embryons surnuméraires.

Le potentiel de différenciation est le suivant : a priori multipotentes.

Les personnes travaillant sur ces cellules souches ne sont pas en contact avec l'organisme ou l'organe d'origine. En effet, elles travaillent sur des lignées cellulaires, des tissus et du sang déjà extraits.

9 personnes sur 49 (soit 18,4%) ont répondu qu'elles envisagent d'initier ou de poursuivre dans l'avenir des recherches sur des cellules souches humaines : parmi celles-ci, les 4 en effectuant déjà, 1 directeur de recherche de structure publique, 2 chercheurs, 1 chef de projet et 1 responsable assurance qualité de structure privée.

Les réponses ne font pas apparaître de consensus quant à l'intérêt des applications thérapeutiques possibles en fonction du type de cellules souches : toutes les sources de cellules souches sont jugées intéressantes en fonction des personnes qui répondent.

De la même manière, les réponses ne font pas apparaître de consensus quant aux applications thérapeutiques cliniques possibles.

Les réponses montrent une absence totale de connaissance des procédures applicables en France pour obtenir ou céder des lignées de cellules souches humaines.

Un besoin de conseils, notamment juridiques et éthiques, est formulé et la question de la formation des chercheurs en matière juridique est soulevée. 34/46 personnes (soit 73,9%) ont répondu que les recherches sur l'embryon soulèvent des questions éthiques classées en 7 catégories : provenance et statut des embryons, type de recherches effectuées, information et consentement, utilisation, procédures, encadrement et réglementation, position personnelle et nécessité d'une réflexion, commercialisation et propriété industrielle.

36/46 personnes (soit 78,3%) ont répondu que les recherches sur les cellules souches embryonnaires ne sont pas des recherches sur l'embryon (dont 3 des 4 personnes effectuant des recherches sur les CS humaines).

III. – DISCUSSION

A. Le débat est-il faussé ?

Les résultats de notre étude montre une confrontation problématique du droit aux pratiques et aux conceptions des personnes concernées. En effet, notre évaluation des pratiques fait ressortir que les recherches sur les cellules souches embryonnaires ne sont pas considérées par des acteurs du terrain comme des recherches sur l'embryon. Or, le droit français ne traite pas des cellules souches embryonnaires mais de l'embryon.

Ceci soulève un problème de concepts alors même que le rôle du droit est d'encadrer les pratiques.

Par ailleurs, le nouveau projet de loi prévoit de créer une nouvelle instance, l'Agence de biomédecine, qui sera à la fois compétente en matière d'assistance médicale à la procréation et de recherche sur les cellules souches embryonnaires. Cette instance se placerait donc à la fois du côté fournisseur et du côté utilisateur avec toutes les interrogations éthiques, soulignées par notre évaluation des pratiques, que cela soulève.

Ne s'agit-il pas en outre d'une instance supplémentaire, éloignée de ceux qui sont sur le terrain et de leurs préoccupations ?

B. Vers l'avenir ?

Les règles proposées par le Projet de Loi oscillent entre l'interdiction des recherches, l'autorisation à titre exceptionnel des études ne portant pas atteinte à l'embryon et l'autorisation par dérogation de certaines recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

Le régime proposé manque nettement de clarté, notamment en ce qui concerne les règles applicables aux études.

Le principe posé est celui de l'interdiction des recherches sur l'embryon.

Une exception est posée en faveur de certaines recherches : pour une période limitée à cinq ans, des recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires à la double condition d'être susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques. La recherche reste très encadrée :

- la recherche ne peut être conduite que sur « les embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental ». Ne sont donc concernés que les embryons surnuméraires ;
- le couple doit être informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation ;
- il faut recueillir le consentement écrit et préalable du couple (ou du membre survivant du couple) après un délai de réflexion de trois mois. Deux exceptions à l'exigence de ce délai de réflexion :

- 1) cas d'un embryon ayant fait l'objet d'un diagnostic préimplantatoire et porteur d'une maladie génétique incurable : si le couple confirme son intention de ne pas poursuivre le projet parental, il peut consentir à ce que l'embryon fasse l'objet d'une recherche.
 - 2) cas où le couple consent par écrit dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation à ce que les embryons, non susceptibles d'être transférés ou conservés, fassent l'objet d'une recherche.
- le consentement du couple est révocable à tout moment sans motif ;
 - le protocole encadrant les recherches sur l'embryon doit faire l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine. Cette décision est « communiquée aux ministres chargés de la santé et de la recherche ». Ces derniers ont la possibilité soit d'interdire, soit de suspendre la réalisation du protocole de recherche lorsque la « pertinence scientifique » dudit protocole leur paraît douteuse ou lorsque « le respect des principes éthiques n'est pas assuré ». Les ministres ont également la possibilité lorsque l'Agence de la biomédecine refuse un protocole de recherche de lui demander de procéder dans un délai de trente jours à un nouvel examen du dossier, mais en aucun cas, contrairement à ce qui avait été prévu dans le texte initial du projet de loi, ils ne peuvent autoriser eux-mêmes un protocole de recherche.

Par ailleurs, une autorisation expresse de l'importation et de l'exportation de tissus ou de cellules embryonnaires ou fœtaux aux fins de recherche serait créée, laquelle « ne peut être accordée que si ces tissus ou cellules ont été obtenus dans le respect des principes fondamentaux prévus par les articles 16 à 16-8 du code civil ». Par un amendement de cohérence, le Sénat a précisé que l'autorisation sera donnée par l'Agence de biomédecine, et non par le ministre chargé de la recherche. L'exportation est subordonnée en outre à la condition de la participation d'un organisme de recherche français au programme de recherche international.

Il nous semble que ce texte, d'ores et déjà ambigu, sera difficile à appliquer en pratique si il est adopté tel quel. La question des interrogations éthiques des chercheurs n'est pas abordée, il n'est pas prévu pour l'instant d'instances de conseil proches du terrain, de formation éthique et juridique des chercheurs.

En outre, le texte proposé n'opère aucune coordination entre la question des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires et celle

de l'encadrement des recherches biomédicales sur l'être humain (cadre dit loi Huriet en cours de modification par le projet de loi relatif à la politique de santé publique). Les recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires font-elles partie de ce cadre ?

Enfin, le texte ne prévoit pas non plus la coordination entre l'encadrement des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires et les nouvelles procédures proposées relatives à la création d'échantillons biologiques humains.

En effet, tout le débat sur l'embryon dans le cadre de la recherche est traité sous l'angle de l'éthique de conviction, ce qui a pour conséquence néfaste de l'isoler des préoccupations pratiques qui seront celles des chercheurs qui auront à appliquer les nouvelles règles et qui ne seront pas en mesure de le faire dans de bonnes conditions. Devront-ils passer devant un Comité d'éthique de la recherche ? Devront-ils revenir vers les couples à l'origine des embryons s'ils souhaitent réaliser un examen des caractéristiques génétiques des embryons ?

De multiples questions sont soulevées par le texte proposé auxquelles celui-ci ne répond pas.

5. Autopsies judiciaires et prélèvement d'organes dans un intérêt thérapeutique : conciliation de deux intérêts

AUTOPSIES JUDICIAIRES ET PRÉLÈVEMENT D'ORGANES DANS UN INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE : CONCILIATION DE DEUX INTÉRÊTS

C. MANAOUIL^{1,2}, D. MONTPELLIER², I. CALLIES¹,
G. MOUTEL¹, M. GRASER², O. JARDÉ², C. HERVÉ¹

1. *Laboratoire d'Éthique Médicale et de santé publique, 6^e étage, Institut international de recherche en bioéthique, faculté de médecine, Université Paris 5*
2. *Consultation de médecine légale, CHU Nord, place Victor Pauchet, 80054 Amiens cedex 1*

Les lois de bioéthique, 10 ans après leur création, viennent d'être révisées et sont devenues « *la loi relative à la bioéthique* »¹. Les modifications portent notamment sur les prélèvements d'organes. Les lois du 29 juillet 1994² distinguaient les prélèvements à finalité thérapeutique que sont les dons d'organes en vue de greffe et les prélèvements à finalité scientifique que sont les prélèvements et autopsies médicales (pour rechercher les causes de la mort hors d'un contexte judiciaire).

I. – PRÉLÈVEMENTS À VISÉE THÉRAPEUTIQUE

Les prélèvements à visée thérapeutique se font dans l'intérêt d'un patient en attente de greffe. Ils peuvent être effectués sur une personne décédée, soit sur un donneur en état de mort encéphalique, à cœur battant (prélèvements du cœur, poumon, foie, rein...), soit à cœur arrêté, dans les heures qui suivent l'arrêt cardiaque (prélèvements des cornées, d'os...).

Selon les données de l'Établissement français des greffes³, en 2001, 6533 personnes étaient en attente d'une greffe et 3325 greffes ont été réalisées. Il

1. Projet de loi adopté par l'Assemblée nationale en 1^{ère} lecture le 22 janvier 2002 puis par le Sénat (30 janvier 2003) puis par l'Assemblée nationale en 2^{ème} lecture le 11 décembre 2003, disponible sur legifrance.gouv.fr, Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, JORF du 7 août 2004, p. 14040.

2. Loi n° 94-653 du 29 juill. 1994 relative au respect du corps humain, JORF 30 juill. 1994 et loi n° 94-654 du 29 juill. 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, JORF 30 juill. 1994.

3. Rapport sur la bioéthique, de Monsieur Pierre-Louis Fagniez, député, Documents législatifs, avril 2003, 361 p.

semblerait que le déficit des greffons résulte du petit nombre de patients en état de mort encéphalique. Cette mort encéphalique ne serait observée que dans 2000 à 3000 décès hospitaliers par an. Le déficit des greffons est aussi lié à la fréquence des refus qui est de l'ordre de 30%. On estime que la moitié des décès pouvant donner lieu à un prélèvement n'aboutissent pas à un don, malgré la règle du consentement présumé. C'est pour cette raison qu'en deuxième lecture, les députés ont souhaité insister sur l'importance du don et ont précisé que « *le prélèvement et la greffe d'organe constituent une priorité nationale* » (art. L. 1231-1 A CSP).

Les principes généraux du don sont conservés :

- le consentement reste la règle, au nom de l'inviolabilité du corps humain énoncée à l'article 16-1 du Code civil⁴. Ainsi que le prévoit l'article L. 1211-2 CSP : « *le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment* » ;
- la gratuité, pour éviter les dérives que pourrait engendrer une commercialisation du corps humain, aucun paiement ne peut être proposé, quelle qu'en soit la forme⁵, ce principe de gratuité du don n'exclut pas que les frais de prélèvement soient intégralement pris en charge par l'établissement de santé chargé d'effectuer le prélèvement (art L. 1211-4 CSP) ;
- l'anonymat (sauf dans certains cas de dons entre vivants) doit être respecté⁶ ;
- l'interdiction de la publicité⁷, à distinguer des opérations de sensibilisation du public.
- la sécurité sanitaire⁸.

La nouvelle loi dispose que « *les règles de répartition et d'attribution des greffons doivent respecter le principe d'équité* » (art. L. 1231-1 B CSP). C'est donc un nouveau principe qui s'ajoute à la liste précédente.

L'Agence de la biomédecine a été créée. C'est une nouvelle agence, placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé, qui va regrouper à terme les neuf agences sanitaires existantes⁹.

4. Art. 16-1 C civ.C : « »

5. Art. L. 1211-4 CSP : « *Aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits.* »

6. Art. L. 1211-5 CSP.

7. Art. L. 1211-3 CSP.

8. Art. L. 1211-3 CSP.

9. AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; AFSSE : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement ; ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; EFG : Établissement français des greffes ; EFS : Établissement français du sang ; InVS : Institut de veille sanitaire ; INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ; IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

Il convient d'étudier les nouvelles dispositions concernant les prélèvements sur personne décédée à visée thérapeutique. Le prélèvement peut avoir lieu dès lors que la personne décédée n'a pas fait connaître de son vivant son refus (refus qui peut être enregistré sur le registre national créé à cet effet). Cependant, 49 312 personnes étaient inscrites en janvier 2002, selon l'Établissement français des greffes¹⁰, ce qui représente une très faible proportion de la population française. L'ancien article L. 1232-1 CSP prévoyait que « *Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer d'obtenir le témoignage de la famille* ».

La subtilité réside dans le fait que ce n'est pas l'autorisation de la famille qui est recherchée, mais un témoignage. Dans la pratique, même lorsque le sujet portait une carte de donneur, le témoignage de la famille était sollicité, notamment du fait que le sujet peut avoir changé d'opinion entre temps. Cependant, la carte de donneur reste un argument important dans la discussion.

Le nouvel article L. 1232-1 CSP dispose que : « *Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés* ». Ainsi le nouveau texte insiste sur le fait que le médecin doit rechercher non pas l'avis de la famille, mais bien l'absence de refus exprimé par le défunt de son vivant. Cette modification vise notamment à clarifier cette notion de consentement présumé pour le public, mais aussi pour les médecins. Beaucoup de citoyens croient encore que l'on demande l'accord de la famille au prélèvement. On entend souvent « *la famille a autorisé le prélèvement...* » Et la majorité des médecins se refusent à prélever si la famille s'oppose au prélèvement, tout en admettant que le défunt était consentant. Il existe également des cas où l'un des membres de la famille témoigne en faveur du prélèvement contrairement à d'autres membres. Ceci est alors source de conflit entre, par exemple, les parents du défunt et sa veuve. Le plus souvent dans ces cas d'avis divergents, le prélèvement ne sera pas effectué. Malgré le principe de consentement présumé posé depuis la loi Caillaudet du 22 décembre 1976, la loi n'a pas toujours été bien appliquée.

De plus, le champ des personnes à consulter est élargi puisqu'on ne parle plus de « famille » mais de « proches ». Ceci permet d'intégrer une personne vivant avec le patient sans être de la famille (personne « pacsée » par exemple). Il est cependant regrettable que la personne de confiance (désignée à l'article L. 1111-6 CSP) n'ait pas été mentionnée¹¹. En effet, cette personne, désignée

10. Rapport sur la bioéthique, de Monsieur Pierre-Louis Fagniez, député, Documents législatifs, avril 2003, 361 p.

11. La personne de confiance : nouvel outil de la relation médecin patient. C. Manaouil, G. Moutel, I. Callies, N. Duchange, M. Graser, O. Jardé, C. Hervé. *Presse médicale*, 2004 ; 33 : 1465-8.

par le patient lui-même pour être consultée lorsqu'il est hors d'état d'exprimer sa volonté (article L. 1111-4 CSP) ou en cas de diagnostic ou de pronostic grave (article L. 1110-4 CSP), est à même de témoigner sur la volonté du patient. Logiquement, c'est la personne de confiance, qui a été informée de l'état du patient tout au long de l'évolution de la maladie, qui sera l'interlocuteur privilégié du médecin.

L'article L. 1232-2 CSP a été modifié concernant le prélèvement sur les personnes décédées mineures ou incapables majeurs.

Cette notion est clarifiée et ne sont plus visés que les majeurs sous tutelle (et non plus les majeurs sous curatelle ou sauvegarde de justice).

Le prélèvement « *ne peut avoir lieu qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y consente par écrit* ». Il a été ajouté que « *toutefois, en cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, le prélèvement peut avoir lieu à condition que l'autre titulaire y consente par écrit* ».

Ceci permettra de simplifier la procédure lorsqu'un parent est absent ou que les parents sont divorcés et vivent éloignés.

La présomption de consentement est généralisée et la loi vise à ce qu'elle s'applique aux autopsies dites médicales (autopsies ayant pour but de rechercher les causes de la mort en dehors d'un contexte judiciaire).

Le prélèvement peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement (art L. 1232-1 CSP). Ce refus peut être exprimé par l'indication de sa volonté sur un registre national automatisé. Il est révocable à tout moment (art L. 1232-1 CSP). Il est donc obligatoire de consulter, avant tout prélèvement, le registre national automatisé¹². Aucun prélèvement ne peut être opéré sur une personne décédée, de plus de 13 ans, sans interrogation obligatoire et préalable du registre (art. R. 1232-10 CSP). En effet, l'inscription sur le registre peut se faire à partir de l'âge de 13 ans. C'est le directeur de l'établissement de santé où l'autopsie sera effectuée (et non le médecin) qui doit interroger le registre (art. R. 1232-11 CSP).

L'article L. 1232-1 CSP prévoit que l'agence de la biomédecine soit avisée préalablement à tout prélèvement d'organes à visée thérapeutique ou scientifique. En pratique actuelle, la consultation du registre national des refus permet dans le même temps d'aviser l'Établissement français des greffes.

Enfin, les dispositions relatives aux infractions dans ce domaine ont été précisées (article 15 et 16 de la loi du 6 août 2004). L'article 511-3 du code pénal prévoit 7 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende pour tout prélèvement d'organe réalisé sans consentement.

12. Tél. aux heures de bureau 0144675902 et en garde 0144675929, télécopie 0143470405. La réponse se fait dans un délai de 30 minutes à une heure

II. – AUTOPSIE JUDICIAIRE ET PRÉLÈVEMENT D'ORGANES

En cas de signes ou d'indices de mort violente ou suspecte d'une personne hospitalisée, le directeur, prévenu par le médecin chef du service, doit en aviser l'autorité judiciaire (art R. 1112-73 CSP). Le médecin doit cocher un obstacle médico-légal en cas de doute sur le certificat de décès¹³.

L'article 81 du code civil prévoit que lorsqu'il existe des signes ou des indices de mort violente, l'inhumation ne peut se faire qu'après qu'un officier de police, assisté d'un médecin, aura dressé un procès verbal de l'état du cadavre et des circonstances, ainsi que sur l'identité du décédé.

En pratique, et s'il existe un obstacle, le corps est à la disposition de la justice. Le procureur (ou le juge d'instruction si une information est ouverte) décide ou non de faire procéder à un examen externe de cadavre et/ou à une autopsie.

La question est de savoir si un prélèvement d'organes à visée thérapeutique peut avoir lieu après une autopsie judiciaire. L'inverse n'étant pas possible, car, pour un sujet en état de mort encéphalique, on maintient les grandes fonctions cardio-respiratoires à l'aide de machines qui, si elles sont arrêtées, entraînent un arrêt cardiorespiratoire et la perte des organes.

Le prélèvement d'organes dans une situation médico-légale met en conflit dans un contexte dramatique :

- le monde de la santé avec une priorité de santé publique et d'éthique aux dons d'organes et aux greffes
- le monde de la justice représenté par le parquet en présence d'une mort subite, violente ou suspecte et l'intérêt d'une autopsie qui est indispensable à l'enquête
- et, au milieu, un mort inhabituel et donneur potentiel.

L'ardeur des équipes médicales pour le prélèvement et la greffe est tout à fait louable mais doit tenir compte des impératifs des magistrats.

Le décret n° 2003-462 du 21 mai 2003 a abrogé le décret n° 78-501 du 31 mars 1978 pris pour l'application de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes. Aussi, la circulaire du 3 avril 1978 (JORF du 5 avril 1978) concernant ce décret du 31 mars 1978 relatif aux prélèvements d'organes n'a plus de raison d'être. Cependant les préconisations du chapitre IV « *si les circonstances ayant entraîné la mort sont telles que, dans l'intérêt d'une preuve à apporter, le cadavre est susceptible d'être soumis à un examen médico-légal, le médecin qui a connaissance de ces circonstances doit s'abstenir de tout prélèvement qui rend aléatoire la preuve des causes du décès* » restent d'actualité.

13. Arrêté du 24 décembre 1996 relatif aux deux modèles du certificat de décès, JORF n°30 du 5 février 1997 page 1939

L'arrêté interministériel du 27 février 1998¹⁴ porte homologation des bonnes pratiques au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique exclusive sur personne décédée. Cet arrêté rappelle qu'avant tout prélèvement dans un contexte relevant de l'article 74 du code de procédure pénale, le procureur ou le Juge d'instruction, si une information judiciaire a été ouverte, doivent être contactés. Le Parquet compétent est celui du lieu des faits.

Le chapitre IV.1 de l'arrêté du 27 février 1998 prévoit que « *les prélèvements seront effectués dans les strictes limites indiquées dans l'accord donné par le Procureur de la République ou le juge d'instruction* ».

Le cadre juridique montre bien que la recherche des causes de la mort, en particulier en cas d'homicide, doit être privilégiée. Ceci explique la réticence de certains magistrats à concilier le prélèvement d'organes à visée thérapeutique et l'autopsie. La Gendarmerie ou la Police sont souvent les intermédiaires entre les équipes de soins et le Parquet, ajoutant un maillon supplémentaire à la transmission des informations. Quels sont les arguments opposables au prélèvement :

- Affaire criminelle ou compliquée
- Impossibilité d'examiner les organes prélevés
- Perte d'une autopsie dans les « règles de l'art »
- Il est parfois difficile de préciser si certaines lésions sont en rapport avec l'acte initial ou avec la chirurgie du prélèvement (hématomes)
- Risque de perte d'éléments de preuves lors du prélèvement d'organes.

Le procureur devra, avant de prendre sa décision, se concerter avec le médecin légiste et celui-ci pourra entrer en contact avec l'équipe de coordination hospitalière s'occupant des prélèvements, voire assister, s'il le juge nécessaire, aux interventions de prélèvement d'organes.

La plupart du temps, un terrain d'entente est trouvé entre la Justice et la Santé à travers le médecin légiste tel que le prévoit l'arrêté ministériel. Un examen du corps par le légiste et des prélèvements à visée toxicologique (urine, sang...) doivent précéder le prélèvement d'organes. Un compte rendu opératoire détaillé et adapté à la situation sera transmis au médecin légiste. Les bonnes relations et la confiance entre cliniciens, légistes et parquet seront des facteurs favorisants. La position personnelle du Procureur vis-à-vis du don est également un élément qui entre en jeu, en toute indépendance de sa fonction et le plus souvent en faveur du don. Rappelons par ailleurs que celui-ci déclare sa « *non opposition* » au prélèvement et non son « accord » puisque seule la volonté du défunt est prise en compte.

14. Arrêté portant homologation des bonnes pratiques au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique exclusive sur personne décédée, JORF du 27 mars 1998.

La justice ne doit pas altérer le bon fonctionnement du système de prélèvement d'organes, devenu une priorité nationale. Une lettre du 12 mars 2004 émanant du garde des sceaux, ministre de la justice, aux procureurs généraux montre qu'il s'agit d'une préoccupation actuelle. On peut lire « *mon attention a été appelée sur l'augmentation du nombre de refus de prélèvements d'organes fondés sur des obstacles médico-légaux... Je vous demande de bien vouloir informer les parquets des dispositions de l'arrêté du 27 février 1998... Le procureur doit entrer en contact avec le médecin légiste... afin de préciser les constatations attendues de l'autopsie... L'obstacle aux prélèvements pourra être levé si le ou les organes à prélever ne présentent pas d'intérêt pour la suite de l'enquête... Les refus doivent être justifiés par des causes médico-légales réelles et sérieuses...* »

Ainsi, on peut concilier le respect des volontés du défunt vis-à-vis du don, et le respect de son corps vis-à-vis de l'autopsie judiciaire, avec l'aide du médecin légiste, interface entre l'équipe de prélèvement d'organes et de coordination des greffes et la justice.

6. L'utilisation dans le cadre de la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesses : concepts et cadre normatif

L'utilisation dans le cadre de la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le contexte des interruptions de grossesses : concepts et cadre normatif

Ingrid Callies
Christian Hervé

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale,
Faculté de médecine, Université Paris 5*

L'été dernier la France a été secouée par un scandale qui a donné lieu depuis à un avis de notre Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)¹ et à un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS)². L'émotion générale avait été suscitée par la découverte, dans la chambre mortuaire d'un grand hôpital parisien, de plusieurs centaines de corps entiers ou partiels (plus de trois cents), de fœtus et même de nouveau-nés.

Ceci a été abondamment commenté mais ce qui nous intéresse ici n'est pas de revenir sur ce problème qui est encore à l'origine de bien des remous, mais de nous interroger sur la problématique de l'utilisation dans le cadre de la recherche des cellules et tissus embryonnaires ou fœtaux prélevés dans le cadre des interruptions de grossesses.

1. CCNE 22 septembre 2005, avis n° 89, *À propos de la conservation des corps des fœtus et enfants mort-nés. Réponse à la saisine du Premier ministre*, www.ccne-ethique.fr, 2005.

2. Rapport IGAS n° 2005/149, *Inspection de la chambre mortuaire de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul*, octobre 2005, <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/054000740/0000.pdf>, 2005.



I. LE CADRE NORMATIF FRANÇAIS

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 est venue donner un cadre législatif à une telle utilisation, en créant un article L. 1241-5 dans le Code de la santé publique français (CSP). Ce cadre doit encore être précisé par décret. Toutefois, nous pouvons d'ores et déjà étudier ce cadre ainsi que les problèmes soulevés, d'un point de vue éthique, mais également pratique.

Ce cadre doit être resitué au préalable dans un cadre plus large, auquel il déroge sur certains points mais qui lui est applicable, qui est celui des échantillons issus du corps humains et préparés, conservés et/ou utilisés à visée scientifique.

Lorsque l'on s'intéresse à la question du devenir des échantillons biologiques issus du corps humain, il nous semble que l'on peut parler de quatre temps. Le premier temps est celui de l'accès au corps, le deuxième celui du prélèvement, le troisième celui de la conservation et le quatrième celui de l'utilisation.

Les deux premiers temps sont des temps cruciaux en ce qui concerne la personne du donneur, étant directement liés à lui. Les deux derniers temps doivent eux aussi prendre en compte la personne, même si cela paraît moins évident.

A. LE PREMIER TEMPS : L'ACCÈS AU CORPS

1. La règle générale

L'article 16-3 du Code civil français énonce qu'« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne » et ajoute que le consentement de l'intéressé doit normalement être recueilli préalablement.

L'atteinte à l'intégrité physique est ainsi tout d'abord permise dans le *cadre thérapeutique ou diagnostique* ainsi que dans le cadre des *interruptions de grossesse*.

Elle est également possible dans le cadre des dispositions relatives aux *recherches biomédicales sur l'être humain* (art. L. 1121-1 et ss. CSP, issus notamment de la loi dite « Huriet-Sérusclat »), qui permettent de porter atteinte à l'intégrité du corps humain.

Concernant plus particulièrement les interruptions de grossesse, qui est le sujet de cette étude, elles répondent à un cadre légal strict en droit français.

2. Le cadre plus particulier de l'interruption de grossesse

a. L'interruption volontaire de grossesse

L'interruption volontaire de grossesse a longtemps été qualifiée de crime en droit français, avant d'être un délit correctionnel puni d'une peine d'emprisonnement et/ou d'une amende, aussi bien pour celui ou celle qui la pratiquait (appelée faiseuse d'anges) que pour la femme qui en faisait l'objet.



Pour diverses raisons, dans un contexte de libération de la femme et surtout du fait que les interruptions de grossesse réalisées en cachette représentaient un gros risque pour la vie des femmes, de nombreux médecins se sont mis à pratiquer assez ouvertement des interruptions dans les années 1970. La loi, dite « loi Veil », du 17 janvier 1975 (n° 75-17) est venue permettre, sous conditions, les interruptions volontaires de grossesse.

Cette loi n'a pas dépénalisé formellement les interruptions volontaires de grossesse. Son article 1^{er} énonce que « la loi garantit le respect de tout être humain dès le commencement de la vie. Il ne peut être porté atteinte à ce principe qu'en cas de nécessité et selon les conditions définies par la présente loi ».

En 1994 (L. n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain), cette notion de « respect de l'être humain » réapparaît dans l'article 16 du Code civil aux termes duquel « La loi [...] garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie », alors qu'elle en avait été supprimée en 1975.

Aujourd'hui, en droit français, deux cas d'interruption volontaire de grossesse sont permis d'un point de vue légal. Le premier concerne l'interruption en cas de situation de détresse, le deuxième concerne l'interruption en cas de motif médical.

Nous nous sommes posés la question de savoir à qui appartient, dans ces deux cas, la décision d'interrompre la grossesse. En effet, s'agissant d'un être humain dont la conception dépend nécessairement de deux personnes, deux possibilités sont envisageables. D'une part, la décision pourrait appartenir à la femme uniquement, qui est également la personne qui donne son consentement à l'accès à son propre corps. D'autre part, la décision pourrait appartenir à la femme conjointement avec l'homme. Il est inenvisageable que la décision appartienne à l'homme seul, car elle est conditionnée par le consentement à l'accès au corps de la femme, qui appartient à celle-ci.

Le droit français a fait le choix de la première solution. La décision appartient en effet dans les deux cas à la femme ou plus exactement, l'interruption est possible sur demande de la femme.

Dans le cadre de l'interruption pratiquée avec motif médical, il est toutefois en outre prévu désormais que « préalablement à la réunion de l'équipe pluridisciplinaire compétente, la femme concernée ou le couple peut, à sa demande, être entendu par tout ou partie des membres de ladite équipe ». L'homme a ainsi été réintroduit, à la condition expresse semble-t-il qu'il compose un couple avec la femme. La question d'une demande de l'homme sans l'accord de la femme n'est pas réglée.

– *Les conditions légales pour qu'une interruption volontaire de grossesse n'ayant pas de motif médical soit licite.* Le Code de la santé publique, par son article L. 2212-1, permet l'interruption volontaire de grossesse pour la femme que « son état place dans une situation de détresse ». Il est toutefois important de noter que si cette interruption n'a pas nécessairement de motif médical, elle peut cependant en avoir un dans certains cas. En effet, une anomalie grave du fœtus peut être découverte dans les douze premières semaines de grossesse. Si la femme demande qu'une interruption soit pratiquée dans les limites de ce délai, l'interruption est alors régie par ce régime.

Le législateur met donc en balance deux notions fondamentales, « le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie » d'une part, et, d'autre part, « la détresse de la femme ».

Le Conseil d'État, par un arrêt dit *Lahache*, du 31 octobre 1980, a décidé que seule la femme était à même d'apprécier cet état de détresse.

Ainsi, la femme enceinte qui estime que son état la place dans une situation de détresse peut demander à un médecin de porter atteinte au respect dû à l'être humain dès le commencement de sa vie, si les conditions légales sont respectées.

En France, l'article L. 2212-2 du Code de la santé publique énonce tout d'abord les conditions suivantes une fois que la femme a estimé que son état la plaçait dans une situation de détresse :

- l'interruption doit être pratiquée par un médecin,
- dans un établissement de santé ou par un médecin de ville, dans le cadre d'une convention conclue entre celui-ci et un établissement de santé.

En ce qui concerne le délai dans lequel l'interruption doit être pratiquée, il est de 12 semaines à compter du début de la grossesse (soit 14 semaines d'aménorrhée qui correspond à l'arrêt des règles) depuis une loi du 4 juillet 2001.

Une fois ces conditions réunies, un parcours est alors prévu, prévoyant un certain nombre de rendez-vous et de démarches, ainsi qu'une confirmation écrite du choix de la femme.

Il faut également noter que la loi du 4 juillet 2001 a permis aux mineures non émancipées d'être dispensées de l'obtention du consentement de ses parents.

- *Le cas particulier de l'interruption de grossesse pratiquée pour motif médical.* Il s'agit toujours d'une interruption volontaire de grossesse car la décision appartient à la femme, avec l'accord des médecins.

Ce cas est le seul pour lequel l'interruption est licite en France au-delà de 12 semaines de grossesse. Ce type d'interruption est possible, en France, jusqu'au terme de la grossesse.

Les conditions énoncées pour l'interruption sans motif médical sont toujours valables.

En outre, un motif médical est requis. Ce motif peut être de deux types : soit la poursuite de la grossesse mettrait en péril grave la santé de la femme, soit il existerait une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection particulièrement grave et incurable.

Le législateur n'a pas souhaité établir de liste exhaustive et la réalité du motif médical est laissée à l'appréciation d'une équipe médicale pluridisciplinaire, ce qui entraîne nécessairement des disparités.

b. L'interruption spontanée

L'interruption de grossesse peut également être spontanée. C'est ce que l'on appelle plus communément la fausse couche. Dans ce cas, les règles applicables à l'interruption volontaire de grossesse ne s'appliquent pas. En revanche, les règles applicables au prélèvement seront applicables.

B. LE DEUXIÈME TEMPS : LE PRÉLÈVEMENT

1. La règle générale

L'alinéa 1^{er} de l'article L. 1211-2 du Code de la santé publique énonce que le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent avoir lieu qu'avec le consentement préalable du donneur et que ce consentement est révoquable à tout moment. En sus des règles applicables à l'accès au corps, il est donc nécessaire d'obtenir le consentement relatif au prélèvement.

La notion de « don » est essentielle ici, même si, s'agissant de l'utilisation à visée scientifique, il ne s'agit pas toujours du don au sens où on l'entend communément dans le domaine du corps humain. Le don d'éléments du corps est plus usité dans un cadre thérapeutique. Quand on parle de don d'organes, de don de sang, il est en général compris que c'est un don à visée thérapeutique. On parle aussi de don du corps à la science. Les textes légaux et réglementaires français, s'agissant d'une utilisation à visée de recherche, n'usent pas généralement du terme de don.

2. Le cas particulier des cellules et tissus embryonnaires et fœtaux prélevés dans le cadre des interruptions de grossesses

En France, la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 a créé un article L. 1241-5³ au sein du Code de la santé publique en vertu duquel le prélèvement, la conservation et l'utilisation « des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux » « à l'issue d'une interruption de grossesse » est possible à des fins scientifiques ou thérapeutiques.

L'interruption dont il est question peut être volontaire, avec ou sans motif médical, ou spontanée.

3. Art. L. 1241-5 CSP : « Des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux ne peuvent être prélevés, conservés et utilisés à l'issue d'une interruption de grossesse qu'à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques. La femme ayant subi une interruption de grossesse donne son consentement écrit après avoir reçu une information appropriée sur les finalités d'un tel prélèvement. Cette information doit être postérieure à la décision prise par la femme d'interrompre sa grossesse.

Un tel prélèvement ne peut avoir lieu si la femme ayant subi l'interruption de grossesse est mineure ou fait l'objet d'une mesure de protection légale, sauf s'il s'agit de rechercher les causes de l'interruption de grossesse. Dans ce cas, la femme ayant subi cette interruption de grossesse doit avoir reçu auparavant une information sur son droit de s'opposer à un tel prélèvement.

Les tissus et cellules embryonnaires ou fœtaux prélevés à l'occasion d'une interruption de grossesse, lorsqu'ils sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure, sont soumis aux seules dispositions des articles L. 1211-1, L. 1211-3 à L. 1211-7 et du chapitre III du présent titre.

Les prélèvements à des fins scientifiques autres que ceux ayant pour but de rechercher les causes de l'interruption de grossesse ne peuvent être pratiqués que dans le cadre de protocoles transmis, préalablement à leur mise en oeuvre, à l'Agence de la biomédecine. L'agence communique la liste de ces protocoles, accompagnée le cas échéant de son avis sur ces derniers, au ministre chargé de la recherche. Celui-ci peut suspendre ou interdire la réalisation de ces protocoles, lorsque leur pertinence scientifique ou la nécessité du prélèvement n'est pas établie, ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré. »



Ce prélèvement ne peut avoir lieu que dans les conditions suivantes :

- information appropriée sur les finalités d'un tel prélèvement de la femme qui va subir l'interruption mais postérieure à la prise de décision par la femme d'interrompre sa grossesse, et,
- consentement préalable par écrit de la femme.

C. LES TROISIÈME ET QUATRIÈME TEMPS : LA CONSERVATION ET L'UTILISATION

Les textes traitent généralement de ces deux temps simultanément. Un temps intermédiaire s'y ajoute, il s'agit de la préparation. En effet, les textes concernant les échantillons issus du corps humain traitent de la conservation, de la préparation et de l'utilisation de ces échantillons, sans toutefois donner de définition de ces notions. Il nous semble qu'en ce qui concerne la préparation elle peut soit précéder soit suivre la conservation ou l'utilisation.

1. Le cas général

a. La conservation

D'un point de vue pratique et médical, on doit considérer que l'on parle de conservation à finalité de recherche dès lors que l'on conserve les échantillons au-delà du temps nécessaire aux éventuels contrôles et examens secondaires tel que reconnu dans la démarche de soin.

Ceci concerne en particulier le cas d'une activité de soin diagnostique et/ou thérapeutique (exérèses opératoires, biopsies, placenta, recueil de sang ou d'urine...).

Il nous semble alors important que les professionnels définissent clairement la durée de stockage des échantillons dans le cadre du soin afin d'anticiper la mise en place de procédures pour le passage du soin à la recherche. Cette anticipation est importante puisqu'elle permettra de mettre d'emblée les procédures en place lors de la démarche de soin.

Le nouveau cadre législatif, tel qu'issu de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, consacre un chapitre à la question de la conservation et de la préparation d'échantillons biologiques humains à visée de recherche. La loi y inclut, en la définissant, la notion de « collection » sans utiliser le terme de banque, souvent usité en pratique. Le Code de la santé publique (art. L. 1243-3) donne une définition de la collection qui est constituée par : « la réunion, à des fins de recherche, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements », sans toutefois y attacher de réelle conséquence.

Le nouveau cadre légal s'applique du moment qu'il y a conservation ou préparation d'échantillons biologiques humains à visée scientifique. L'intervention des comités de protection des personnes (CPP) est expressément prévue par la loi. Cette



intervention fait l'objet des nouvelles missions des CPP telles que définies à l'article L. 1123-7 CSP. Le dossier à constituer sera spécifique et différent des dossiers de recherche biomédicale de type loi « Huriet » révisée selon des modalités prévues par décret **■ dans les mois à venir ■**.

Lorsque l'on conserve à visée de recherche, il faudra un programme scientifique et médical dans lequel s'inscriront les collections éventuelles. Ce programme devra définir une ou des thématique(s) générale(s) qui permettront de statuer sur la légitimité de la garde et sur les procédures de type information et consentement qui en découleront. En outre, ce cadre permettra de définir les conditions techniques et la durée de garde permettant de répondre aux objectifs du programme. De la même façon, le fait d'avoir défini le programme scientifique devra permettre de statuer sur les données cliniques et biologiques qui devront être associées aux échantillons qui seront nécessaires aux démarches de recherche. Tout cela conditionne les critères de validation éthiques et juridiques applicables.

Les règles applicables à la conservation et à la préparation à visée de recherche sont définies par l'article L. 1243-3 CSP, dont le décret et l'arrêté d'application sont **■ actuellement en cours d'écriture ■**. Cet article prévoit la nécessité d'une déclaration préalable à l'exercice de ces activités et la saisine d'un CPP. Cette déclaration doit être faite par l'organisme exerçant les activités de préparation et de conservation et éventuellement détenteur de collections, conjointement au ministère de la Recherche et, s'il s'agit d'un établissement de santé, au directeur de l'agence régionale d'hospitalisation. En pratique, ce sont les organismes de soin (e.g., CHU, CHG) ou de recherche qui seront responsables de cette déclaration. Ainsi, les médecins et chercheurs responsables doivent en référer à leur administration. Ils doivent de plus déposer un dossier auprès du CPP. Il s'agit là d'une procédure extrêmement simplifiée par rapport aux protocoles de recherche dits « loi Huriet » révisée n'imposant ni promoteur ni assurance spécifique. Le CPP validera « la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet » (art. L. 1243-3 CSP).

b. L'utilisation

La loi relative à la bioéthique est venue encadrer les pratiques consistant en l'utilisation à des fins scientifiques d'éléments et de produits du corps humain prélevés ou collectés à une fin autre.

Ainsi, le deuxième alinéa de l'article L. 1211-2 CSP autorise dorénavant l'utilisation des échantillons à une fin scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés du moment que la personne a été dûment informée au préalable de cette autre fin et qu'elle ne s'y est pas opposée. Le principe est donc celui de l'information du patient lors du prélèvement ou lors de la mise en œuvre de la recherche, cette dernière situation nécessitant alors de recontacter le patient. Cette information pourrait, nous semble-t-il, porter sur le programme général de recherche à défaut de pouvoir porter sur le contenu de projets précis qui se dessinent souvent plus tard. Néanmoins, la loi a prévu qu'il pouvait être dérogé à cette obligation d'in-



formation et d'absence d'opposition lorsqu'il est impossible de recontacter les patients (cas notamment des patients décédés) ou lorsque le responsable de la recherche saisira le CPP estimant que cette information n'est pas nécessaire. Le CPP statuera alors sur cette demande permettant alors officiellement au chercheur de mener à bien ses travaux. Ces exceptions ne valent pas pour les tissus ou cellules germinaux considérés comme symboliquement plus sensibles.

2. Les règles particulières applicables aux échantillons issus d'interruptions de grossesse

L'article L. 1241-5 du Code de la santé publique devra s'articuler avec le cadre général. Il prévoit d'ores et déjà l'application de certaines règles spécifiques à la conservation et à l'utilisation (sans mentionner la question de la préparation qui n'a peut-être rien de spécifique à ces échantillons).

Ainsi, il est prévu qu'en cas de conservation en vue d'une utilisation ultérieure, le respect des dispositions des articles L. 1211-1 et L. 1211-3 à L. 1211-7 CSP et du chapitre III relatif à la préparation, à la conservation et à l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés (comprenant l'article L. 1243-3) à savoir le respect du corps humain et les principes relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain et en particulier l'interdiction de publicité, l'interdiction de rémunération, l'anonymat, la sécurité sanitaire et la vigilance et les règles relatives à la préparation, à la conservation et à l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés, s'impose.

En outre, en cas d'utilisation à visée scientifique (autre que celle ayant pour but de rechercher les causes de l'interruption), le protocole devrait être transmis, préalablement à la mise en œuvre de tout prélèvement de produit d'interruption de grossesse, à l'Agence de la biomédecine et la réalisation dudit protocole peut être suspendue ou interdite par le ministre chargé de la recherche en cas d'absence d'établissement de la pertinence scientifique ou de la nécessité du prélèvement et quand le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

Il est à noter que le renvoi spécifique opéré à certains articles n'inclut pas l'article L. 1211-2 CSP qui prévoit d'une part le consentement au prélèvement, d'autre part la possibilité de réutiliser dans le cadre d'une fin autre que celle ayant justifié le prélèvement, et enfin les autopsies dites médicales.

Cette exclusion de cet article a sans doute été motivée par le fait que l'article L. 1241-5 CSP a été écrit comme une dérogation aux règles posées par l'article L. 1211-2 CSP.

S'agissant de l'utilisation en vue de rechercher les causes de l'interruption, communément appelée autopsie par les foetopathologistes, aucune règle spécifique à ce type d'examen n'est prévue pour l'instant, alors même que les praticiens l'appellent de leurs vœux.

L'autopsie étant étymologiquement l'action de voir de ses propres yeux, il ne serait pas illogique que ce terme soit employé pour ces embryons et fœtus. Ceci serait



d'autant plus justifié que les praticiens du diagnostic prénatal, en particulier ceux qui pratiquent l'imagerie, viennent fréquemment étudier le fœtus mort, afin de confronter leur diagnostic à l'examen physique.

En outre, s'agissant de la possibilité de réutiliser les éléments, ceci a l'inconvénient d'empêcher une réutilisation autre que celle pour laquelle la femme aura donné son consentement spécifique. Cette exclusion, ainsi que la particularité de l'intervention de l'agence de la biomédecine font réellement de l'utilisation des cellules et tissus embryonnaires et fœtaux une catégorie à part d'éléments issus du corps humain, alors même que pour les règles relatives à leur préparation et à leur conservation, les règles sont identiques.

L'exclusion de l'article L. 1211-2 a également pour conséquence l'absence d'implication des CPP en ce qui concerne l'utilisation de ces échantillons.

Ceci nous semble justifié du fait que les CPP sont des comités de protection des personnes et que l'embryon et le fœtus ne sont pas, sur un plan juridique, des personnes. Toutefois, en la matière, les frontières entre les termes ont tendance à devenir floues, ce qui a pour conséquence un flottement des discours et un risque d'incompréhension.

Après avoir exposé le cadre normatif français, nous allons à présent nous intéresser aux termes du débat.

II. UN PROBLÈME DE CONCEPTS

Suite à l'affaire dite « de Saint-Vincent-de-Paul », de l'été 2005, a surgi un débat comportant la question de l'utilisation à des fins de recherche d'éléments issus de fœtus et d'embryons morts.

Le CCNE en est même venu à diaboliser les collections dans son avis n° 89, dans sa 5^e recommandation : « 5.- Tout élément identifiant en totalité ou partie le fœtus doit être incinéré ou inhumé, après autopsie, dans des délais courts prescrits. Aucune conservation à moyen ou long terme d'un fœtus ne doit se faire en effet en dehors d'une raison scientifique majeure, accompagnée alors du consentement des parents. Les "collections" sont désormais obsolètes et contraires à l'éthique. »

Or les termes du débat sont flous. L'enjeu concernant notamment toute la recherche sur le développement de l'enfant, dans laquelle la France est jusqu'à présent très en avance, nous allons nous attacher à la clarification des termes du débat.

**A. FŒTUS OU ENFANT ? FEMME OU MÈRE ? HOMME OU PÈRE ? COUPLE OU PARENTS ?****1. Un débat aux termes flous**

Le Premier ministre français a saisi le CCNE le 2 août 2005 en lui demandant de « porter une appréciation sur les règles qui ensèrent les modalités de prise en charge des corps des fœtus et des enfants décédés dans la période périnatale, à la lumière des principes éthiques et des éléments d'ordre juridique et scientifique à prendre en considération ».

Le Larousse définit la périnatalité comme la « période qui précède et qui suit immédiatement la naissance ». Ainsi, les fœtus morts *in utero* peu avant terme seraient des enfants d'après cette requête émanant du Premier ministre. Cela vise-t-il les êtres objets de « fœticides » (notion inconnue du dictionnaire) ?

L'avis n° 89 du CCNE utilise le terme d'enfant pour désigner le fœtus « Longtemps la mort fœtale *in utero* ou au moment de la naissance était, le plus souvent, entourée de silence, le fœtus caché à la mère et les rituels funéraires absents. [...] Des psychiatres et des obstétriciens ont commencé alors à accompagner les parents pour que cet enfant mort soit reconnu, accueilli, vu, avant d'être enseveli ou incinéré ».

Il est également fait référence dans cet avis à la notion d'« enfant en devenir ».

Les rites funéraires, qui sont toujours une indication des mentalités, prennent progressivement en compte ces corps. Ainsi, dès 2001, par une circulaire⁴, l'inhumation des fœtus de plus de 22 semaines ou de 500 grammes est possible et l'incinération de ceux n'atteignant pas une de ces deux limites est possible dans les cimetières si la commune l'accepte.

La limite entre embryon, fœtus et enfant semble donc floue.

Nous allons à présent nous tourner vers le droit puis vers les dictionnaires, afin de tenter de clarifier le débat.

2. Le statut juridique de l'embryon et du fœtus

Les textes légaux et réglementaires ne définissent pas l'embryon ou le fœtus.

Le législateur a refusé de donner une définition légale de l'embryon alors même que le sénateur Sérusclat avait repris le concept de « préembryon » et en juin 1985, l'European Science Foundation a employé cette expression pour « décrire le stade qui va de la fécondation à l'apparition de la ligne primitive, qui deviendra le système nerveux, vers le quatorzième jour ».

Le sénateur Sérusclat a ensuite tenté d'utiliser ce concept, sans toutefois utiliser ce vocable, afin de proposer d'établir une distinction entre le zygote (stade où se font les premières divisions cellulaires) et l'embryon. Le but de cette distinction était de permettre les recherches sur le premier et de les interdire sur le deuxième.

4. Cir. DHOS/DGS/DACS/DGCL n° 2001/576 du 30 novembre 2001.



Cette distinction n'a pas été retenue en tant que telle en droit français et aucune définition de l'embryon n'a été donnée par le législateur.

Le rapport préliminaire à l'avis du 22 mai 1984 du CCNE définit le terme d'embryon humain comme incluant « tous les stades de développement du zygote, depuis la fécondation de l'ovule jusqu'au stade de la maturation permettant une vie autonome hors du corps maternel, soit vers la 25^e semaine gestationnelle (600 grammes) » tout en précisant qu'« étant donné la difficulté de déterminer scientifiquement le passage du stade embryonnaire au stade fœtal, le terme "d'embryon" sera seul utilisé ».

Le rapport scientifique préalable à l'avis du 15 décembre 1986 du même CCNE donne une définition de l'embryon et y consacre son annexe 1. Ce rapport note une absence de consensus illustrant bien « la difficulté qu'il y a à vouloir cadrer de façon précise un processus continu marqué par une série d'événements importants [...] ». Il ajoute que « la désignation des limites précises, pour la définition de l'embryon humain, résulte en fait d'une démarche utilitaire qui, à elle seule, ne peut fonder notre représentation du début de la vie d'un être vivant ». Enfin, il conclut qu'il « apparaît donc préférable de retenir une définition générale de l'embryon humain » et que « suivant en cela la proposition du Conseil de l'Europe (CAHBI, 1986) on désignera par embryon tous les stades de développement du zygote, avant le stade fœtal qui est atteint à la huitième semaine de grossesse ».

Dans son avis n° 89 du 22 septembre 2005, *À propos de la conservation des corps des fœtus et enfants mort-nés*, le CCNE rappelle que le droit et le législateur ont toujours refusé de donner un statut juridique au fœtus.

Des normes traitant indirectement de l'embryon et du fœtus : l'article 16 du Code civil énonce que « La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie ».

En vertu de l'article 311-4 du même code, « Aucune action n'est reçue quant à la filiation d'un enfant qui n'est pas né viable ».

Par ailleurs, en vertu de l'article 725 du Code civil, « Pour succéder, il faut exister à l'instant de l'ouverture de la succession ou, ayant déjà été conçu, naître viable » et en application de l'article 906 du même code, « Pour être capable de recevoir entre vifs, il suffit d'être conçu au moment de la donation ».

Pour être capable de recevoir par testament, il suffit d'être conçu à l'époque du décès du testateur.

Néanmoins, « la donation ou le testament n'auront leur effet qu'autant que l'enfant sera né viable ».

En outre, la Cour de cassation a confirmé récemment (Crim. 25 juin 2002, n° 3559) sa jurisprudence relative à l'absence de qualification d'homicide involontaire sur un fœtus, énonçant que « le principe de légalité des délits et des peines, qui impose une interprétation stricte de la loi pénale, s'oppose à ce que l'incrimination d'homicide involontaire s'applique au cas de l'enfant qui n'est pas né vivant ».



3. Un retour vers les définitions

Le dictionnaire d'Émile Littré définit ainsi le fœtus, « Terme de physiologie. Le produit de la conception encore renfermé dans l'utérus ». On y trouve également : « XVI^e s. Il ne doit encore estre appellé enfant; mais seulement sera appellé geniture, ou embryon, ou pullulant, ou naissant, ou meurissant, ou fœtus, PARÉ, XVIII, 6. »

La définition plus actuelle donnée par le dictionnaire Larousse est un peu différente, le fœtus est en effet défini comme « produit de la conception non encore arrivé à terme, mais ayant déjà les formes de l'espèce ».

Cette évolution entre ce qui est « encore renfermé dans l'utérus » et ce qui n'est pas « encore arrivé à terme » peut-elle laisser penser que le fœtus mort ou qui n'est pas né puisse être un enfant ?

Qu'est-ce qu'un enfant ?

Pour *Le Larousse*, l'enfant se définit comme : « garçon ou fille dans l'âge de l'enfance ». « Attendre un enfant "signifie" être enceinte ». Un « enfant légitime » signifie « né de parents mariés ». La femme attend donc un enfant car celui-ci n'est pas encore arrivé. L'enfant n'arrive qu'avec la naissance

Pour Émile Littré, la mère est la « femme qui a mis un enfant au monde » alors que le père est « celui qui a un ou plusieurs enfants ». On ne devient donc mère ou père, parents, qu'avec la mise au monde.

« Mettre au monde » pour *Le Larousse* signifie « accoucher, donner naissance à (un enfant) ». Accoucher signifie « mettre au monde ».

Pour *Le Larousse*, la naissance est le « commencement de la vie indépendante pour un être vivant, au sortir de l'organisme maternel ». La notion d'« enfant » étant liée à celle de naissance, on ne peut donc pas appeler enfant un fœtus.

La vie est définie par le Larousse comme l'« ensemble des phénomènes communs aux êtres organisés et qui constituent leur mode d'activité propre, de la naissance à la mort ».

Pour *Le Larousse*, la mort est la « cessation complète et définitive de la vie ».

Enfin le dictionnaire *Larousse* définit la personne : « Être humain, individu », mais d'un point de vue juridique comme « Individu en tant que sujet de droits et de devoirs ».

Actuellement, il nous semble donc clair que le fœtus, au préalable embryon, ne devient donc un enfant et une personne qu'avec la naissance. En outre, la femme ne devient mère, l'homme ne devient père et le couple parents que dès lors qu'il y a eu naissance.

Toutefois, il nous semble qu'une clarification des concepts au niveau juridique pourrait avoir le mérite de dissiper le flou du débat et les risques de dérives diabolisantes qu'un tel flou peut engendrer.



B. ÊTRE HUMAIN OU PERSONNE ?

Parmi les recommandations émises par le CCNE dans son avis n° 89, la sixième fait référence à l'intervention souhaitée des comités de protection des personnes : « 6.- Tout élément non identifiant (viscères, cerveau, bloc cœur poumons etc.) peut être conservé au laboratoire en fonction des nécessités scientifiques et de protocoles de recherche soumis à des CPP (Comités de Protection des Personnes) après autorisation parentale. »

Or, même si le terme d'être humain était employé dans la loi (dite « Huriet-Sérusclat ») sur la recherche biomédicale de 1988⁵, dès le premier article des principes généraux, en pratique à la lecture des articles suivants cette loi n'aborde la notion de « protection » que pour les personnes et non pour l'être humain. On retrouve cet aspect dans la loi relative à la bioéthique de 2004. En 1994⁶, la notion d'« être humain » réapparaît dans l'article 16 du Code civil aux termes duquel « La loi [...] garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie » alors qu'elle en avait été supprimée en 1975.

En 1988, nul n'avait précisé si le cadre protecteur de la loi « Huriet-Sérusclat » pouvait s'appliquer ou non à la recherche sur l'embryon, cette recherche n'étant pas d'actualité, alors qu'aujourd'hui cette question aurait mérité d'être précisée. En effet, lors de la présentation devant de Sénat⁷ du projet de loi relatif à la bioéthique en 2003, le ministre de la Santé, Jean-François Mattéi, indiquait au sujet de la recherche sur l'embryon humain que le gouvernement prenait pour fondement essentiel cet article 16 du Code civil, ajoutant que des atteintes ne pouvaient être portées à ce principe qu'à condition qu'elles soient nécessaires à la sauvegarde de principes jugés également essentiels (on peut comprendre qu'il englobait ici l'interruption de grossesse et le diagnostic préimplantatoire).

Quoi qu'il en soit, si la notion du « respect dû à l'être humain dès sa conception » est inscrite dans le Code civil, il serait donc logique de penser que tout comme pour la personne née, chez laquelle on procède à des recherches, le dispositif légal relatif aux recherches biomédicales s'applique à la recherche sur l'embryon.

La loi de 2004 relative à la politique de santé publique, qui a modifié le cadre applicable aux recherches biomédicales, conservant le terme « être humain », ce cadre devrait donc s'appliquer à l'embryon dans la conception énoncée par le Code civil. On est donc bien là face à un paradoxe et à un manque de cohérence des textes, l'article L. 1241-5 CSP ne prévoyant absolument pas l'application de ce cadre et excluant même l'intervention des CPP dans le cadre de l'article L. 1211-2 CSP.

5. L. n° 88-1188 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

6. L. n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

7. Séance du mardi 28 janvier 2003 à 16 heures, consultable sur le site Internet du Sénat, www.senat.fr

7. Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche

Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche

Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique

Ingrid CALLIES¹, Sandrine DE MONTGOLFIER², Grégoire MOUTEL³, Christian HERVÉ⁴

¹ Avocate au Barreau du Tribunal de New-York

² Professeur biologiste et Docteur en éthique médicale

³ Médecin. Assistant. Docteur en bioéthique

⁴ Professeur, Directeur du Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique, Faculté de médecine Paris V. Institut International de Recherche en Éthique biomédicale

Résumé

Le projet de loi relatif à la bioéthique propose une modification en profondeur de la création et de l'utilisation des collections d'échantillons biologiques humains à visée de recherche. La définition proposée étendrait l'actuelle définition, limitée au cadre génétique, à toutes les fins scientifiques en général. Par ailleurs, cette question renvoie à celle de l'atteinte au corps humain qui doit être justifiée afin de permettre le recueil des échantillons qui suit différents régimes. Une fois les prélèvements réalisés, se pose la question de l'utilisation des éléments et produits obtenus dans le cadre de la constitution d'une collection. La protection des personnes à l'origine des échantillons doit être au cœur de ce processus, ce qui a amené le législateur à proposer l'élargissement des missions des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Les différentes procédures qui seraient applicables sont parfois complexes et il est possible que les praticiens éprouvent parfois des difficultés à identifier celle applicable au cas de figure les concernant. Nous avons établi des tableaux leur permettant de s'orienter avec plus de facilité.

Remerciements : cette étude a bénéficié du soutien du GIP Genopole d'Evry.

Introduction

La recherche scientifique sur l'être humain prend souvent appui sur des collections d'échantillons biologiques. Cette pratique, qui existe depuis longtemps, s'est développée de manière considérable avec l'utilisation des outils biotechnologique et informatique d'étude de l'ADN et de ses variabilités. Dans ce contexte, l'Unesco a publié en 2003 une déclaration sur les données génétiques humaines [1] et le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rendu public un avis sur les collections de matériel biologique et les données d'information associées [2]. Ces échantillons peuvent être issus de tissus solides, de sang, de salive, et de tout autre tissu ou fluide contenant des cellules nucléées, donc vecteurs d'information génétique. À ces ressources biologiques sont le plus souvent associées des fichiers (éventuellement informatisés), contenant des données nominatives, anonymes ou codées sur l'origine des donneurs, leur filiation, ainsi que des données cliniques et biologiques. Ces informations sont indispensables à l'exploitation de la collection [2, 3]. Certains services se spécialisent pour offrir des prestations de collecte, transformation, conservation, et cession de collections.

La pratique de réalisation de collection comporte cinq étapes majeures possibles [3, 5] :

1. collecte,
2. constitution,
3. conservation,
4. utilisation primaire,
5. devenir de cette collection suivant différents cas de figures, c'est-à-dire : destruction ou anonymisation, utilisation ultérieure, transfert vers un organisme de conservation et cession.

Notre propos consiste à analyser la création et l'utilisation des collections à visée de recherche (nous ne traiterons pas des activités de conservation et d'utilisation d'échantillons biologiques à seule finalité thérapeutique ainsi que celles à finalité médico-légale).

Schématiquement, les échantillons peuvent avoir, en l'état actuel du droit, trois origines : sur personne vivante dans le cadre d'une recherche biomédicale ; sur personne (vivante ou décédée) dans le cadre d'une activité de soin ou d'un diagnostic (exérèses opératoires, biopsies, placenta, tube de sang, recueil d'urine...), l'échantillon faisant alors l'objet d'une requalification à finalité scientifique ; sur personne décédée dans le cadre d'un don à visée scientifique. Rappelons également que ces échantillons peuvent venir de l'étranger ou être prélevés en France et transférés vers un autre pays.

De récents articles font le point sur l'état de cette activité en France en rappelant l'encadrement actuel et les difficultés rencontrées dans la pratique

[4, 6, 7]. Nous proposons, suite à ces travaux, de réaliser ici une réflexion approfondie sur la version du projet de loi relatif à la bioéthique, adoptée en deuxième lecture par l'Assemblée Nationale en date du 11 décembre 2003 [8] (ci-après le « Projet de loi »). Nous allons analyser le texte législatif proposé en décrivant et commentant les apports de ce texte, dans le contexte décrit ci-dessus, à chacun de ces types de prélèvement ainsi qu'aux différentes étapes de la vie d'une collection.

I – Définition de la collection

L'actuel article L. 1131-4 du code de la santé publique (CSP) donne une définition des collections dans le cadre des recherches en génétique : « *la réunion, à des fins de recherche en génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements* ».

Cet article est modifié par le Projet de loi qui l'étend à un cadre plus large, à des fins non plus uniquement génétiques mais scientifiques en général (nouvel article L. 1243-3 CSP proposé). Si le Projet de loi était adopté, le nouvel article L. 1243-3 CSP régirait toutes les collections pour les programmes d'une équipe de recherche, à l'exception des collections créées dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale. Lorsqu'elles sont directement associées à un protocole dit de « loi Huriot-Sérusclat », elles relèvent d'un autre encadrement, celui des articles L. 1121-1 et suivants CSP. Il y aurait donc deux régimes distincts. Selon qu'on entre ou non dans un protocole dit « loi Huriot-Sérusclat », les échantillons relèvent de deux statuts différents, avec différents niveaux de protection des personnes qu'il convient de discuter.

En l'état actuel d'un autre projet de loi, celui relatif à la politique de santé publique [9], les échantillons auxquels s'appliqueraient le régime proposé par le nouvel article L. 1243-3 concerneraient, entre autres, ceux prélevés dans le cadre des recherches biomédicales qui ne feraient plus partie du champ d'application du régime dit « loi Huriot-Sérusclat » du fait qu'il s'agirait d'essais non interventionnels. Le Projet de loi définit ces essais comme des recherches dans lesquelles :

- tous les actes sont pratiqués de manière habituelle,
- les produits sont utilisés de manière habituelle également,
- aucune procédure supplémentaire, ou inhabituelle, de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée (article L. 1121-1 al 2 CSP modifié par le projet de loi relatif à la politique de santé publique).

Des problèmes pratiques risquent malheureusement de survenir du fait que le champ de ces essais non interventionnels ne nous paraît pas clair par les termes employés et notamment le terme « de manière habituelle » qui est à préciser.

Enfin, rappelons que les collections peuvent être accompagnées d'une informatisation et qu'elles doivent dès lors donner lieu à déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

II – État des lieux sur l'origine des échantillons prélevés

Il nous a semblé essentiel d'établir un état des lieux de l'origine des échantillons qui peuvent constituer une collection, au regard des prélèvements autorisés par les règles proposées par le Projet de loi. Il faudra dans un premier temps justifier l'atteinte au corps humain et les prélèvements (*fig. 1*).

Cette nécessité justifiant l'atteinte au corps, une fois établie, se pose ensuite la question de la réorientation de l'échantillon à des fins de recherche avec une procédure spécifique d'information de la personne.

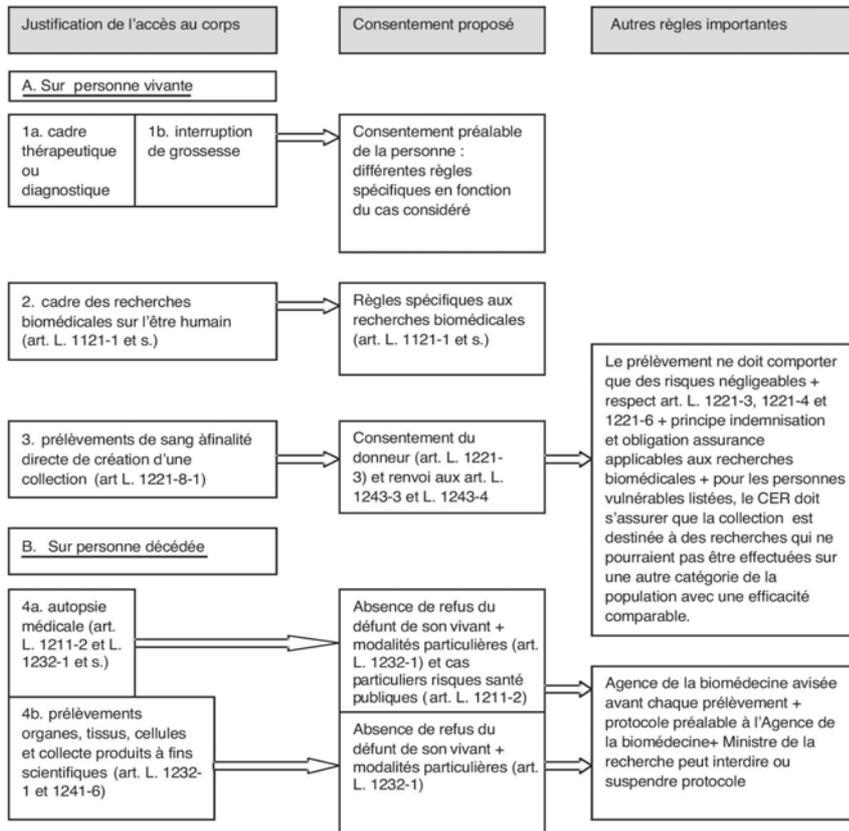


Fig. 1. Accès au corps. Encadrement éthique proposé par le Projet de loi, du prélèvement ou de la collecte de l'échantillon humain à la constitution de la collection.

A – Concernant le prélèvement, quand peut-on porter atteinte à l'intégrité physique et avec quel consentement ?

L'article 16-3 du code civil énonce qu'« *il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne* » et ajoute que le consentement de l'intéressé doit normalement être recueilli préalablement. En outre, l'alinéa 1 de l'article L. 1211-2 CSP énonce que le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent avoir lieu qu'avec le consentement préalable du donneur et que ce consentement est révocable à tout moment.

1 – Prélèvement sur personne vivante

L'atteinte à l'intégrité physique est tout d'abord permise dans le cadre thérapeutique ou diagnostique et dans le cadre des interruptions de grossesse.

Elle est également possible dans le cadre des dispositions relatives aux recherches biomédicales sur l'être humain (articles L. 1121-1 et suivants CSP issus de la loi dite Huriet-Sérusclat faisant l'objet d'une proposition de modification par le projet de loi relatif à la politique de santé publique [9]) qui permettent de porter atteinte à l'intégrité du corps humain sans nécessité médicale pour la personne mais avec, en règle générale, le consentement de la personne.

Aujourd'hui, en pratique, certains échantillons (sang, salive, urine) sont prélevés dans certaines recherches sans nécessité médicale pour la personne et sans protocole dit « loi Huriet-Sérusclat », c'est-à-dire sans procédure claire d'information et de consentement ni de protection des personnes.

Le Projet de loi, pour légaliser une pratique très répandue et permettre la réalisation des cohortes « cas témoins » en dehors du cadre des articles L. 1121-1 et suivants CSP très demandée par les chercheurs, propose la création d'un régime spécifique au prélèvement de sang et de ses composants dans le cadre des activités de recherche (article L. 1221-8-1). Cet article permettrait de manière incidente d'effectuer des prélèvements de sang dont la finalité primaire serait la constitution d'une collection d'échantillons biologiques. Le législateur a senti le besoin de préciser, concernant le sang et ses composants, les différents cas de figures de collecte rencontrés dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale, d'une activité à finalité médicale ou de création d'une collection. S'il s'agit d'une activité de recherche biomédicale, le cadre protecteur des articles L. 1121-1 et suivants CSP s'applique alors.

Or, ceci pose une première difficulté quant au champ d'application de ces articles. Quels sont les critères exacts à appliquer afin de savoir si la constitution d'une collection composée d'échantillons de sang rentre dans la catégorie activité de recherche biomédicale (articles L. 1121-1 et s. CSP) ou au contraire dans la catégorie régime spécifique au sang (articles L. 1221-8-1 puis L. 1243-3 CSP) ?

Comme nous l'avons vu plus haut, le régime issu du cadre « loi Huriet-Sérusclat » modifié ne s'appliquerait pas aux recherches et donc aux prélèvements de sang effectués dans le cadre des recherches biomédicales qui constitueraient des essais non interventionnels. *A contrario*, dès lors qu'un acte serait pratiqué de manière inhabituelle, le cadre protecteur issu de la loi Huriet-Sérusclat modifiée s'appliquerait. Est-ce le cas lorsqu'une prise de sang supplémentaire est effectuée¹ ? Il nous semble que règne une grande confusion dans l'articulation entre ces deux régimes, qu'il est impératif de clarifier avant que les deux projets de loi concernés soient adoptés.

L'intérêt du nouveau régime est de clarifier les situations de recherche dans lesquelles les médecins/chercheurs effectuent un prélèvement de sang isolé.

Nous exposons ci-dessous les modalités de prélèvement du sang et de ses composants dans une finalité de constitution de collection en nous attachant à distinguer les points positifs et négatifs de la nouvelle procédure proposée.

- **Les points positifs relevés**

Dans tous les cas, le Projet de loi impose le respect de certains principes essentiels, applicables au sang, par renvoi aux articles L. 1221-3, L. 1221-4 et L. 1221-6 CSP modifiés.

Un de ces principes, essentiel, est que le prélèvement ne peut être effectué qu'avec le consentement du donneur (alinéa 1 article L. 1221-3 CSP).

En outre, le prélèvement doit être effectué par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité (alinéa 1 article L. 1221-3 CSP).

Autre principe essentiel dont le respect est exigé : le caractère bénévole du don est rappelé (alinéa 2 article L. 1221-3 CSP).

Concernant la sécurité sanitaire des prélèvements utilisés dans le cadre de la recherche, des précisions sont apportées. L'obtention des résultats des analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles ne sera pas un préalable nécessaire à l'utilisation du sang, de ses composants et de leurs dérivés à des fins de recherche (article L. 1221-4 CSP modifié). Cette disposition viserait à « *ne pas pénaliser la recherche* » [10].

L'alinéa 2 de l'article L. 1221-8-1 CSP modifié traite spécifiquement du cas de la constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains. Il est prévu dans cet alinéa que si le sang ou ses composants sont prélevés pour constituer directement une collection, il existe une obligation de procédure de déclaration, tant auprès du ministère qu'auprès d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) – par renvoi aux articles

1. Un élément de la confusion est dû au fait que lors des débats parlementaires du projet de loi relatif à la politique de santé publique [10], JF MATTÉI, ministre de la santé, a répondu par l'affirmative à la question de savoir si « *lorsque ces recherches n'entraînent pour les intéressés qu'une prise de sang* », il s'agissait bien de protocoles de recherche entrant dans le cadre dit loi Huriet-Sérusclat modifié.

L. 1243-3² et L. 1243-4³ CSP modifiés. Nous détaillerons ces points aux paragraphes III et IV.

Enfin, le texte (alinéa 3) traite des cas où ces prélèvements de sang à finalité directe de constitution de collection cités à l'alinéa précédent sont faits sur des personnes vulnérables. Il s'agit des femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent, mineurs, majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement, personnes privées de liberté, personnes hospitalisées sans leur consentement, personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que la recherche. Dans ces cas, le CCPPRB qui serait saisi au moment de la constitution de la collection (dans le cadre de l'article L. 1243-3 CSP modifié) devra s'assurer, en outre, que la collection est destinée à des recherches qui ne pourraient être effectuées sur une autre catégorie de la population avec une efficacité comparable.

• **Les points négatifs à discuter**

Si le sang est prélevé en vue de la création directe d'une collection, il faudrait alors que les prélèvements ne comportent que des « *risques négligeables* ». Cette précision est essentielle étant donné que la finalité de ce régime est de sortir ces prélèvements du cadre protecteur. Si une telle dérogation apparaît acceptable lorsque les risques sont négligeables, encore faut-il définir ce que l'on entend par cette expression. Le cas échéant, le risque de dérive serait possible avec un glissement insidieux tendant à une logique de minimisation des risques. Parle-t-on de risque par rapport au geste de prélèvement ou aux utilisations qui en seront faites ? Qu'entend-on par négligeable ? Qui évaluera ces risques ? Les comités d'éthique de la recherche seront-ils mandatés pour évaluer ceux-là avec une procédure simplifiée ? Enfin, qui gèrera la notion de risques pour les utilisateurs c'est-à-dire les risques sanitaires liés au stockage d'échantillons biologiques ? Ces questions mériteraient clarification tout en proposant une procédure simplifiée de manière à bien appréhender les différents cas de figure.

Par ailleurs, les principes de l'indemnisation des conséquences dommageables et de l'obligation d'assurance applicables aux recherches biomédicales, tels que définis à l'article L. 1121-7 CSP, s'appliqueraient. Or, ce renvoi nous semble inadéquat dans la mesure où si ces prélèvements ne comportent pas de risques ou simplement des risques négligeables, pourquoi imposer une obligation d'assurance ? Ceci est une contradiction majeure (obligation qui pèse sur un promoteur). À l'opposé, si ces prélèvements comportent effectivement des risques, pourquoi alors leur appliquer un régime moins protecteur des personnes ? Soulignons enfin qu'il est fait mention d'un promoteur alors qu'en pratique cette notion n'existe que dans le cadre dit de la loi Huriet-Sérusclat. Qui sera alors reconnu comme promoteur dans le cadre de ce genre d'études sur le sang et quelles seront les réelles responsabilités ?

2. Constitution d'une collection par un organisme pour les besoins de ses propres programmes de recherche.

3. Constitution de collections ou en tous cas conservation et préparation de tissus et cellules par un organisme en vue de leur cession pour un usage scientifique.

Enfin, il nous semble que le nouvel article spécifique au sang aurait pu intégrer d'autres produits potentiellement collectés pour créer une collection sans acte invasif sur la personne, comme par exemple la salive, l'urine et les cheveux⁴ dont il n'est nullement fait mention.

2 – Le cas des prélèvements ou collectes sur personne décédée

Le CSP énonce des principes spécifiques en ce qui concerne les prélèvements sur personne décédée⁵ (à l'exclusion des autopsies médico-légales qui ne font pas l'objet du présent travail). Ces principes sont applicables :

- aux autopsies dites médicales⁶ qui sont celles pratiquées en vue d'obtenir un diagnostic sur les causes du décès,
- aux prélèvements d'organes à des fins scientifiques⁷,
- aux prélèvements de tissus et de cellules et à la collecte de produits du corps humain sur une personne décédée, à des fins scientifiques⁸.

Les principes énoncés par l'article L. 1232-1 CSP sont les suivants :

- le prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement,
- les proches devraient être informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués (ajout du Projet de loi).

En outre, l'Agence de la biomédecine devrait être avisée de tout prélèvement⁹ avant la réalisation de celui-ci, et les prélèvements ne pourraient être pratiqués que dans le cadre de protocoles transmis au préalable à l'Agence de la biomédecine ; le ministre chargé de la recherche pouvant toujours les suspendre ou les interdire lorsque la nécessité du prélèvement ou la pertinence de la recherche n'est pas établie¹⁰ (ajouts du Projet de loi). Il nous semble permis de penser que le fait d'aviser l'Agence de la biomédecine préalablement à la réalisation de chaque prélèvement, alors même qu'un protocole lui serait déjà transmis risque

4. L'article L. 1211-8 CSP prévoit que certains produits, pour lesquels il est d'usage de ne pas appliquer l'ensemble des principes énoncés par les articles L. 1211-2 à L. 1211-6 CSP (consentement du donneur préalable au prélèvement et révocable à tout moment ; interdiction de publicité ; interdiction de rémunération ; anonymat ; sécurité sanitaire), que le Projet de Loi propose d'étendre de L. 1211-1 (cession) à L. 1211-7 CSP (vigilance), ne sont pas soumis aux dispositions du Titre 1^{er} relatif aux principes généraux du Livre II relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, que le Projet de Loi propose d'étendre à toutes les dispositions dudit Livre II qui inclut notamment les articles L. 1243-3 et L. 1243-4 CSP relatifs à la constitution de collections.

La liste de ces produits, énoncée par l'article R. 1211-29 CSP est actuellement la suivante : les cheveux, les ongles, les poils et les dents.

5. Chapitre II relatif au prélèvement sur une personne décédée du Titre III relatif aux organes du Livre II relatif au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, de la première partie du CSP.

6. Article L. 1211-2 alinéa 3 CSP modifié.

7. Article L. 1232-1 CSP.

8. Article L. 1241-6 CSP modifié.

9. Alinéa 5 de l'article L. 1232-1 CSP modifié.

10. Article L. 1232-3 CSP modifié.

d'être un alourdissement du processus sans que les missions de l'Agence et la plus-value réelle qu'elle apporte en terme éthique soient clairement définies dans ce domaine.

Pour les mineurs et les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale (dits majeurs sous tutelle dans le Projet de loi) une disposition est ajoutée consistant en l'institution du principe du consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur.

B – Une fois l'atteinte à l'intégrité physique justifiée, dans quelles conditions peut-on utiliser les éléments et produits obtenus dans le cadre de la constitution d'une collection à visée de recherche ?

1 – Examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins scientifiques

Le Projet de Loi propose d'instaurer les règles suivantes : information de la personne de la nature et de la finalité de l'examen, consentement exprès, écrit et préalable de la personne, mentionnant la finalité, et consentement révocable sans forme et à tout moment (article 16-10 du Code civil modifié).

La formule « *examen des caractéristiques génétiques d'une personne* », qui existe déjà dans le CSP, viendrait remplacer la formule actuelle qui est « *étude génétique des caractéristiques d'une personne* ». Les débats parlementaires nous éclairent en apportant la précision qu'on entend par ces examens des caractéristiques génétiques les examens aussi bien conventionnels, cliniques, biologiques que les examens réalisés par les techniques de la génétique [11].

On peut se poser la question de savoir si ces nouvelles règles seront applicables dans tous les cas d'analyse d'une molécule d'ADN humain. Par exemple, est-ce que le cas de l'étude de mutations sporadiques de cellules tumorales qu'on ne retrouvera pas dans l'ensemble du patrimoine génétique de l'individu est soumise à ces règles [3] ?

La réflexion doit porter sur la protection de la personne par rapport à des données génétiques identifiantes, données qui comportent des spécificités [1].

L'ADN est sensible par rapport au fait que la donnée génétique est stigmatisante et discriminante (appartenance raciale mais aussi profil de pathologie), révélatrice d'une identité familiale, et enfin, identifiante par la séquence des gènes et leur organisation.

Dans l'ADN tumoral ce qui est en jeu essentiellement c'est une caractéristique de la tumeur qui est de l'ordre du premier niveau. Une donnée génétique d'une tumeur est un élément qui est directement stigmatisant car elle peut discriminer un

pronostic positif ou négatif, comme tout élément du dossier médical. Il nous semble donc, d'un point de vue formel, que la donnée génétique de la tumeur n'est pas plus stigmatisante qu'un élément lié à une pathologie hors données génétiques et que si cette donnée ne permet pas d'identifier la personne, son examen ne serait pas soumis au formalisme de l'article 16-10 du code civil.

Ainsi, la procédure retenue pour l'examen des mutations sporadiques de cellules tumorales nous semble être celle de la non-opposition avec obligation d'information dont le Projet de loi ne précise pas si elle est écrite ou orale (article L. 1211-2 CSP modifié). Il est fortement recommandé au médecin de garder la trace dans le dossier médical de la délivrance de cette information et de la non-opposition du patient. Il nous semble qu'il s'agit d'un formalisme beaucoup plus souple que dans le cas d'analyses génétiques permettant l'identification de la personne.

L'article L. 1131-1 CSP modifié par le Projet de loi ajoute quant à lui une disposition importante, imposant au médecin des obligations en ce qui concerne la prévention à l'égard de la famille. Ne serait-il pas important de réfléchir à la question de savoir quelles seraient les obligations d'un chercheur obtenant des résultats génétiques individuels ?

2 – Réorientation des échantillons à des fins de recherche

Le Projet de loi prévoit de permettre expressément l'utilisation des échantillons à une fin autre que celle prévue au moment du prélèvement si des critères de protection des personnes sont respectés lors de cette nouvelle orientation donnée aux prélèvements (article L. 1211-2 CSP modifié).

Cette évolution permettrait de donner enfin un cadre clair face à une pratique courante en recherche qui, à ce jour, se fait sans procédure claire. Il s'agit notamment de l'utilisation à visée de recherche d'exérèses (pièces et déchets) opératoires, mais également du sang et des urines.

Ainsi, cette utilisation à une fin différente serait possible si la personne est dûment informée au préalable de cette autre fin et qu'elle n'émet pas d'opposition (s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur sous tutelle, la faculté d'opposition appartient alors aux titulaires de l'autorité parentale ou au tuteur). Cette information devra donc être délivrée avant l'utilisation secondaire avec toutes les difficultés pour retrouver les personnes concernées. Cette procédure pourrait être évitée si ce point était inclus dans la réflexion initiale et dans le consentement qui accompagne le moment du prélèvement.

Deux dérogations à l'information seraient créées :

– quand il est impossible de retrouver la personne concernée ou qu'elle est décédée,

– ou lorsqu'un CCPPRB, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire.

Ces dérogations ne sont pas admises quand il s'agit de prélèvements de tissus ou cellules germinaux.

L'idée de l'ensemble de ces propositions relatives à la démarche de recherche est de permettre de discuter avec le participant de sa traçabilité (notamment changement d'adresse) au cas où un élément informatif devrait lui être communiqué mais aussi où des éléments nécessaires à la recherche manqueraient. C'est notamment le cas pour l'examen d'une caractéristique génétique où la question du retour des résultats apparaît importante [12] si la donnée est informative pour le devenir du patient ou pour ses proches. Tout concourt à penser qu'un patient qui a été correctement associé à un processus de recherche est mieux sensibilisé et plus facile à contacter à moyen et long terme.

Il nous semble que la nouvelle procédure proposée apparaît simple à mettre en œuvre auprès du patient. Par ailleurs, les comités d'éthique de la recherche (CER) qui interviendraient parallèlement dans le cadre de la constitution ou de la réorientation d'une collection, comme nous le verrons plus loin au paragraphe III, joueraient un rôle qui serait alors beaucoup plus souple qu'actuellement dans la mesure où ils n'auraient qu'à valider les procédures d'information et de consentement tout en tenant compte de la pertinence éthique et scientifique du projet, sans lourdeurs administratives, de l'obligation de promoteur et d'assurance.

C – Cas particulier des tissus et cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'interruptions de grossesse

Le Projet de loi propose la création d'un article L. 1241-5 CSP, en vertu duquel le prélèvement, la conservation et l'utilisation « *des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux* » « *à l'issue d'une interruption de grossesse* » qu'elle soit volontaire ou médicale serait possible à des fins scientifiques pouvant déboucher sur la constitution éventuelle d'une collection. Ce prélèvement ne peut toutefois avoir lieu que dans les conditions suivantes :

- information appropriée sur les finalités d'un tel prélèvement de la femme qui va subir l'interruption, au moins quarante-huit heures avant celle-ci mais postérieure à la prise de décision par la femme d'interrompre sa grossesse ;
- consentement préalable par écrit de la femme dès lors qu'il s'agirait de recherches n'ayant pas pour but de rechercher les causes de l'interruption ;
- respect des dispositions des articles L. 1211-1 et L. 1211-3 à L. 1211-7 CSP à savoir le respect du corps humain et les principes relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain et en particulier l'interdiction de publicité, l'interdiction de rémunération, l'anonymat, la sécurité sani-

taire et la vigilance et les règles relatives à la préparation, à la conservation et à l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés ;

– un protocole devrait être transmis, préalablement à la mise en œuvre de tout prélèvement de produit d'interruption de grossesse, à l'Agence de la biomédecine et la réalisation dudit protocole pourrait être suspendue ou interdite par le ministre chargé de la recherche en cas d'absence d'établissement de la pertinence scientifique ou de la nécessité du prélèvement et quand le respect des principes éthiques n'est pas assuré. Il est permis de se demander comment ces différents aspects et en particulier le respect des principes éthiques seront validés.

Par ailleurs, les CER interviennent parallèlement dans le cadre de la constitution des collections, ce qui soulève la question de l'articulation avec l'Agence de la biomédecine.

III – Déclaration et demande d'avis à un comité d'éthique : évolution des missions des comités

Pour le détail des modalités, on se reportera aux tableaux de la *figure 2*.

A – Une mission des Comités de protection des personnes clarifiée

Le Projet de loi vient modifier la partie du CSP relatif aux recherches biomédicales afin d'élargir les missions des CCPPRB qui sont des CER. Ainsi, la nouvelle mouture de l'article L. 1123-7 CSP proposée indique que lesdits comités sont sollicités en cas de constitution d'une collection dans les conditions prévues à l'article L. 1243-3 CSP et dans les conditions prévues à l'article L. 1211-2 CSP qui est l'article permettant l'utilisation des échantillons à une fin autre que celle justifiant leur prélèvement.

B – Les éléments d'évaluation par les comités

L'article L. 1243-3 CSP définit donc la mission des CCPPRB dans le cadre de la constitution d'une collection par un organisme pour les besoins de ses propres programmes de recherche : « *la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement, et la pertinence éthique et scientifique du projet* ». Les éléments d'évaluation nous semblent pertinents, mais incomplets. Ne serait-il pas plus logique d'accorder des moyens pour que cette nouvelle mission fasse l'objet d'un travail d'appropriation par les membres de ces comités (ex : CNCP) qui pourraient rédiger alors des grilles d'évaluation ? Cela éviterait de considérer que tout ce qui n'est pas dans la loi ne doit pas être évalué.

Nous pouvons également rappeler un point mentionné dans notre paragraphe « prélèvement sur personne vivante », considérant le cas spécifique des collections créées à partir d'échantillons sanguins en provenance de populations

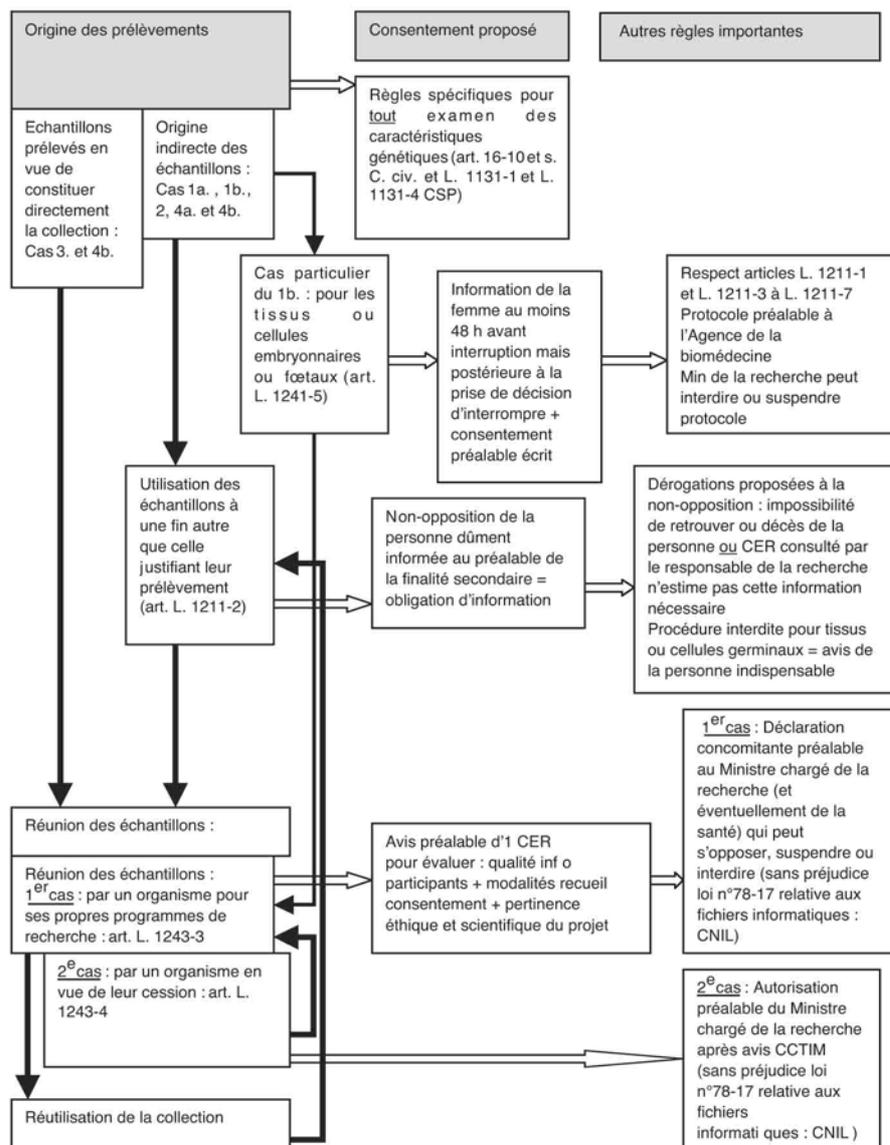


Fig. 2. Constitution et utilisation de la collection hors du cadre légal des recherches biomédicales sur l'être humain des art. L. 1121-1 et s. CSP. Encadrement éthique proposé par le Projet de loi, du prélèvement ou de la collecte de l'échantillon humain à la constitution de la collection

vulnérables (article L. 1221-8-1 CSP), le législateur a ajouté une mission au CCP-PRB qui est celle d'évaluer si la collection ne pourrait être constituée sur une autre catégorie de la population avec une efficacité comparable. Cette mission très

spécifique aurait pu être étendue à d'autres produits et son intégration dans cet article nous semble peu pertinente.

C – Le rôle des comités dans le cadre de la réutilisation

L'article L. 1211-2 CSP tel que modifié par le Projet de Loi (détaillé ci-dessus au paragraphe « réorientation des échantillons à des fins de recherche »), comportant des dispositions relatives à la réutilisation des prélèvements explicite le rôle des CCPPRB : « *Il est dérogé à cette obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée ou en cas de décès de l'intéressé, ou lorsqu'un des CCPPRB mentionné à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire* ». Ce texte amène néanmoins la question suivante : n'y aura-t-il aucune évaluation par un comité d'éthique si l'équipe de recherche parvient à informer les personnes d'une autre finalité de recherche ou se heurte à l'impossibilité de retrouver les personnes concernées ou à leur décès ? N'aurait-il pas été plus logique de demander l'avis d'un comité pour les changements de finalité scientifique afin d'évaluer le contenu de l'information fournie ou de confirmer que cette information n'est pas nécessaire et en particulier dans le cas précis des collections à visée de recherche en génétique dans lequel, en vertu de l'article 16-10 du code civil, un consentement est nécessaire ? D'après ces textes nous considérons que la requalification d'un échantillon de clinique à scientifique dans le cadre de la création d'une collection doit se reporter à l'article L. 1243-3 CSP : une collection est constituée dans ce cas pour les programmes de recherches d'un organisme.

D – Une distinction entre les collections faisant partie ou non d'un projet de recherche biomédicale

Le rôle des comités sera alors primordial pour analyser et suivre au cours de la vie d'une collection ses utilisations successives ; il serait intéressant de réfléchir à des moyens simples et rapides pour soumettre des projets d'utilisation et réutilisation à un comité. L'évaluation initiale du projet est bien sûr fondamentale et des saisines par procédure simplifiée permettraient de suivre la vie de la collection. Il est important de comprendre que le législateur crée un régime spécifique afin, d'une part, de clarifier une situation jusqu'à maintenant floue, mais afin, d'autre part, d'assurer une évaluation simplifiée moins contraignante que l'application telle quelle de la loi Huriet-Sérusclat [13]. Dans des études précédentes nous avons pu montrer que la loi actuelle ne permettait pas d'obtenir les résultats escomptés en ce qui concerne la protection des personnes [3, 5].

Néanmoins, l'article L. 1243-3 CSP précise pour le cas des projets de recherche biomédicale intégrant une collection, que seules les dispositions issues de la loi Huriet-Sérusclat modifiée auraient vocation à s'appliquer dans ce cas. La séparation proposée crée une distinction entre les collections liées à un projet

de recherche biomédicale et celles qui ne le sont pas : ce qui nous semble peu pertinent. Ne serait-il pas plus logique que les comités intègrent leur nouvelle mission pour toutes les collections, qu'elles fassent ou non partie d'un projet de recherche biomédicale ? Dans ce dernier cas, l'évaluation de la collection se réalisera dans le même temps que l'évaluation du projet de recherche biomédicale. De plus la visibilité des collections sur le territoire national permise par la déclaration au ministère sera de fait incomplète, puisque tous les projets de recherche biomédicale intégrant une collection n'en feront pas partie.

E – La constitution d'une collection par un organisme à visée de cession

La constitution d'une collection à visée de cession ferait l'objet d'une autorisation auprès du ministère de la recherche mais ne ferait l'objet d'aucune évaluation éthique, en particulier en ce qui concerne l'information et le consentement aux participants (article L. 1243-4 CSP modifié). Or, lors du transfert d'une collection d'un organisme de cession à un organisme de recherche, il nous semble que l'organisme de recherche crée une nouvelle collection au vu de l'article L. 1243-3 CSP modifié et en conséquence devra demander un avis à un comité d'éthique. Une évaluation dès la constitution simplifierait le suivi par ce comité. Le travail d'évaluation éthique de l'information fournie aux participants aurait ainsi déjà été réalisé et le consentement éventuel obtenu. Cela éviterait que des organismes de cession créent des collections inutilisables d'un point de vue de protection de la personne.

IV – Déclaration, autorisation et contrôle par le ministère de la collection

L'article L. 1243-3 CSP modifié explicite le régime de déclaration préalable de la collection d'échantillons biologiques humains auprès du ministre de la recherche et de la santé (si l'organisme est un établissement de santé) par les organismes assurant pour leurs propres programmes de recherche « *la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés* ».

Le ministère peut, dans un délai fixé par voie réglementaire, s'opposer et, à tout moment, suspendre ou interdire l'activité de l'organisme concerné par la déclaration. Les décisions sont fondées sur la vérification de garanties suffisantes en terme de sécurité sanitaire (sécurité des travailleurs et protection de l'environnement) et de principes généraux du don et de l'utilisation des éléments et produits du corps humain (cités en II-C) auquel on ajoute les éléments d'évaluation par un CER. Avant de prendre sa décision de suspension ou d'interdic-

tion, le ministère recueillerait l'avis du comité Consultatif du traitement de l'information médicale (CCTIM), comité créé en 1994 dans le développement des activités de la CNIL [14]. Pourquoi le Ministère s'adresserait-il uniquement au CCTIM qui ne concerne que les questions d'informatisation ? Il nous semblerait plus judicieux que le ministère fasse appel à une instance compétente adaptée aux problèmes soulevés.

La problématique des moyens à mettre en œuvre au niveau du Ministère pour assurer l'évaluation de la déclaration reste posée (audit, recueil régulier d'information, saisine d'un comité d'experts en cas de besoin, suivi des banques sur le terrain...).

Enfin, soulignons que désormais l'existence d'organismes assurant la cession des échantillons et ayant pour mission d'assurer plusieurs services (collecte, transformation et stockage d'échantillons et de données pour une utilisation par autrui) est reconnue par le Projet de Loi à travers l'article L. 1243-4 CSP modifié qui met en place la demande d'une autorisation d'une telle activité auprès du ministère.

Conclusion

Le texte proposé par le Projet de loi apporte de nombreux changements et une clarification attendue dans le cadre de la pratique des collections. Le Projet de loi devant refaire une navette entre les deux chambres va poursuivre son évolution et nous espérons que nos propos et remarques permettront de faire avancer la réflexion parlementaire dans le sens d'une clarification nécessaire à son application par les professionnels et à une protection de la personne adaptée à ces pratiques.

Références bibliographiques

1. Unesco, *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée à l'unanimité et par acclamation le 16 octobre 2003 par la 32^e session de la Conférence générale de l'Unesco* 2003.
2. CCNE, *Avis n° 77 du 20 mars 2003, Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques », « biothèques »*. 2003.
3. S. Caze de Montgolfier, *Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre des recherches en génétique : état des lieux, historique, éthique et juridique. Thèse d'éthique médicale. Consultable en ligne sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique*. 2002.
4. N. Leroux et al., *Les collections de ressources biologiques humaines pour la recherche : de la réglementation à la mise en place d'un guide de bonnes pratiques du collectionneur*. La revue de médecine interne, 2003 ; 24 : 803-14.

CHRONIQUES

5. S. de Montgolfier et al., *Evolution of the missions of research ethics committees: multicentric analysis of the evaluation of the constitution and use of biobanks by 28 committees in France*. 2004. (soumis pour publication)
6. G. Moutel et al., *Study of the implication of Research Ethics Committees in the constitution and use of biobanks in France*. *Pharmacogenetics*, 2004; 14: 195-8.
7. A. Cambon-Thomsen and E. Rial-Sebbag, *Aspects éthiques des banques d'échantillons biologiques*. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2003 ; 51 : 101-10.
8. *Projet de loi relatif à la bioéthique adopté par l'Assemblée Nationale en première et deuxième lecture et par le Sénat en première lecture, Sénat n° 63, AN n° 593, consultable sur le site internet de l'Assemblée nationale : www.assemblee-nationale.fr. et en version consolidée sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique.*
9. *Projet de loi relatif à la politique de santé publique, adopté par l'Assemblée Nationale et par le Sénat en première lecture le 19 janvier 2004, transmis à l'Assemblée Nationale pour une deuxième lecture, consultable sur le site internet du Sénat : www.senat.fr et en version consolidée sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique.*
10. *2^e séance du mercredi 10 décembre 2003, assemblée nationale, consultable sur le site internet de l'Assemblée nationale : www.Assemblee-nationale.fr.*
11. *2^e séance du mercredi 16 janvier 2002, assemblée nationale. compte rendu intégral disponible sur le site www.Assemblee-nationale.fr.*
12. I. Callies et al., *Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale. Nouvelles obligations et interrogations en France*. *Presse Med*, 2003 ; 32(20):917-8.
13. *Rapport N° 761 (2^e partie) enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 1^{er} avril 2003, fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi, modifié par le Sénat relatif à la bioéthique, par M. Pierre-Louis Fagniez, député.*
14. *Loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 (JO du 2 juillet 1994). 1994.*

8. La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments

La modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments*

Ingrid Callies

*Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé
et de santé publique, IIREB,
Centre universitaire des Saints-Pères à Paris.*

INTRODUCTION

Depuis le Code de Nuremberg en 1947 et la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale dont la première version a été adoptée en 1964, la protection des personnes dans le cadre de la recherche biomédicale est un sujet dont l'importance ne peut plus être niée.

À l'heure actuelle le droit français applicable aux recherches biomédicales est issu de la loi dite « Huriet-Sérusclat » du 20 décembre 1988 (1) telle que modifiée et introduite dans le Code de la santé publique (CSP).

Lorsque cette loi a été adoptée il n'existait pas de dispositions précises en droit français concernant la recherche biomédicale. Il a d'ailleurs été écrit que :

« jusqu'en 1988 la recherche clinique se pratiquait en France de manière "sauvage", sous la seule responsabilité des médecins investigateurs, sans cadre normatif et le plus souvent sans l'accord explicite des personnes participant à ces recherches » (2)

Cette loi est venue instaurer un cadre pour la recherche biomédicale, en mettant l'accent sur la protection des personnes. Les comités consultatifs de protection

* Remerciements : GIP Genopole d'Évry.

des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), chargés d'émettre des avis sur les projets de recherche biomédicale, sont au cœur du dispositif légal.

Quinze ans après l'adoption de la loi, la nécessité de modifier le droit français existant, qui a sans conteste amélioré la protection des personnes dans la recherche biomédicale, est apparue dans le cadre d'évaluations réalisées notamment par des travaux parlementaires (3-4) mais également universitaires (5-7), et d'opinions émises par des sociétés savantes, associations ou organismes (8), ainsi que des actes de la conférence nationale des CCPPRB (9-10).

En outre, la France est dans l'obligation de transposer en droit français la directive européenne (la Directive) relative aux essais cliniques de médicaments (11).

Par ailleurs, il est souhaitable de modifier tout le dispositif existant afin de ne pas créer deux régimes différents et de ne pas limiter la révision à la protection des personnes dans le cadre des essais cliniques de médicaments.

Le gouvernement français a donc déposé le 21 mai 2003 un projet de loi relatif à la politique de santé publique auprès de l'Assemblée nationale (12).

Ce projet de loi comporte en son titre IV (« Recherche et formation en santé ») un chapitre II intitulé « Recherches biomédicales ».

Ce chapitre viendra, s'il est adopté, i) modifier le droit français relatif aux recherches biomédicales sur l'homme et ii) transposer en droit français la Directive.

Le projet de loi a pour l'instant été adopté par l'Assemblée nationale le 14 octobre 2003 et par le Sénat le 19 janvier 2004. Le projet de loi actuellement en navette (le Projet) sera vraisemblablement encore modifié avant son adoption définitive.

Cette étude ne se veut pas exhaustive et opère des renvois à d'autres travaux.

I. CHAMP D'APPLICATION

Nous développons toute la problématique relative au champ d'application dans le cadre d'un autre travail et n'exposons ici que les dispositions proposées par le Projet accompagnées d'un rapide exposé des questions soulevées.

A. LES RECHERCHES VISÉES

Le Projet remplace les termes « essais ou expérimentations » par celui de « recherches ». L'exposé des motifs souligne en effet que ce terme correspond mieux au champ d'application de la loi, celle-ci s'appliquant non seulement aux essais ou expérimentations de nouvelles techniques ou de nouveaux produits, mais aussi aux recherches à visée cognitive.

Ainsi, le nouveau dispositif vise à s'appliquer aux « recherches organisées et

pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (art. L. 1121-1 al. 1^{er} modifié). Ces recherches sont désignées par les termes « recherche biomédicale ».

Or, le Projet ne donne aucune définition de la notion de « recherches ». Une telle précision aurait pourtant été souhaitable compte tenu du fait qu'à l'heure actuelle cette notion est mal appliquée en pratique. Il avait été rapporté dès 1994, par Jean-François Mattéi, que de nombreuses personnes semblaient ignorer que le dispositif législatif ne s'appliquait pas seulement aux essais de médicaments, mais aussi aux recherches en psychologie ou aux expérimentations sur les réactions physiologiques dans des situations extrêmes. Jean-François Mattéi rapportait qu'en outre, il arrive que les CCPPRB, saisis d'un dossier inhabituel, concernant pourtant une recherche sur l'homme, déclinent leur compétence (3-13).

B. L'EXCEPTION EN FAVEUR DES ESSAIS NON INTERVENTIONNELS

Une exception serait créée en faveur des essais non interventionnels, à l'instar de la Directive, dans le cadre de laquelle le dispositif ne serait pas applicable. Il s'agit des recherches biomédicales dans lesquelles i) tous les actes sont pratiqués de manière habituelle, ii) les produits sont utilisés de manière habituelle également, et iii) aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée (art. L. 1121-1 al. 2 modifié).

Le Sénat est venu préciser que sont plus particulièrement exclues certaines études réalisées avec des produits cosmétiques.

La question des essais non interventionnels et de leur exclusion est significative du double but poursuivi par le Projet en ce qui concerne les recherches biomédicales : il s'agit d'une part, de protéger le droit des participants, sans pour autant, d'autre part, entraver la recherche.

Cette exclusion des essais non interventionnels est critiquée par un collectif d'associations de lutte contre le sida (14), qui estime qu'elle n'est pas justifiée et que de telles études doivent être soumises au même processus d'évaluation scientifique et éthique que les autres recherches. Ce collectif juge dangereux que de telles études ne soient soumises à aucune instance pour vérification.

Toutefois, les chercheurs et médecins quant à eux ont souvent un souhait inverse. Tout d'abord, le souhait a été émis d'une procédure allégée pour les essais visant à comparer les tests diagnostiques, traitements ou dispositifs déjà autorisés et validés en routine, et pour lesquels aucune contrainte particulière ne serait requise s'ils étaient mis en œuvre isolément, en dehors de l'essai comparatif proposé (8). La disposition visant à exclure du dispositif les essais non interventionnels devrait s'appliquer à ces essais comparatifs, pour autant qu'ils ne nécessitent réellement aucun acte supplémentaire. Ensuite, les chercheurs et médecins estiment que cette exclusion est trop restrictive et devrait également inclure les recherches qui n'impliquent que des actes très simples. Ce souhait n'a pas été pris en compte dans le Projet.

II. CLARIFICATION DES RÈGLES DE PROTECTION DES PERSONNES

A. ABANDON DE LA DISTINCTION DES RECHERCHES AVEC ET SANS BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT : UN VÉRITABLE PROGRÈS ?

Le Projet prévoit l'abandon de la distinction entre recherches avec bénéfice individuel direct et recherches sans bénéfice individuel direct (dites BID et SBID). La Directive quant à elle n'opère pas cette distinction.

Cette distinction BID et SBID a été qualifiée de « source de perplexités depuis que la loi existe » (15) par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) et aurait eu comme conséquence préjudiciable à la protection des personnes de voir abusivement qualifiées de recherches BID de nombreuses recherches dont les responsables souhaitaient éviter la lourdeur administrative du régime SBID (16).

Il est important de noter à ce sujet qu'en fait, si le chapitre traitant actuellement en droit français des recherches sans bénéfice individuel direct est supprimé par le Projet, une grande partie des dispositions s'y trouvant sont en fait déplacées dans d'autres articles par le Projet. Or, ces dispositions, protectrices des participants, sont en fait, pour la plus grande partie, étendues à toutes les recherches biomédicales. Le Projet offre donc, en principe, une plus grande protection des participants à des recherches qualifiées aujourd'hui d'« avec bénéfice individuel direct ». Nous verrons cependant que le législateur a parfois fait le choix inverse, sur des questions pourtant capitales.

Cette distinction serait remplacée par l'appréciation de la balance bénéfice/risque. Il est intéressant de noter que l'appréciation de la balance bénéfice/risque est souvent présentée comme une innovation du Projet alors qu'en fait elle existe déjà dans la loi. En effet, l'article L. 1121-2 alinéa 3 CSP prévoit d'ores et déjà cette appréciation. Ainsi, aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

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

Il s'agit du principe du respect de la proportionnalité. En effet, dans la conception traditionnelle, toute intervention médicale doit remplir deux conditions pour être licite : l'intention thérapeutique et le respect de la proportionnalité (risques/bénéfices escomptés).

La Directive quant à elle vise, dans le cadre de la balance bénéfice/risque, non seulement les risques mais aussi les inconvénients. Quant au bénéfice auquel le risque est comparé il s'agit du « bénéfice *individuel* pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs ». Cette prise en compte du bénéfice collectif nous semble plus appropriée car elle permet d'inclure les recherches sur les volontaires sains, qui sont, bien entendu, indispensables. La notion de prise en compte

de l'intérêt de la recherche, choisie par le Projet, et qui semble devoir intégrer ce bénéfice collectif, nous semble trop vague.

La question centrale qui se pose alors au regard de la protection des personnes est l'évaluation de cette proportionnalité. Dans les recherches SBID pour les participants, qu'il s'agisse d'une catégorie légale ou non, le déséquilibre est forcément en faveur des risques. Le bénéfice individuel étant nul, la question est alors de savoir quels sont alors les risques acceptables. Or, le Projet a supprimé l'interdiction des risques sérieux, qui existait auparavant pour les recherches SBID. Le Projet a ici fait le choix de restreindre notablement la protection des personnes. En outre, le Projet ne donne pour l'instant aucune précision en ce qui concerne cette appréciation de la proportionnalité. Or, la distinction entre recherches BID et SBID avait au moins pour avantage — les promoteurs étant soucieux d'arriver à entrer dans la catégorie avec BID — de proposer des recherches comportant au moins certains bénéfices escomptés pour le participant. Cet avantage, issu de ce détournement de la distinction, risque de disparaître avec le Projet.

En outre, la balance bénéfice/risque pose un problème majeur : c'est une des finalités premières de la recherche en tous cas sur le médicament que de déterminer les bénéfices escomptés et les risques encourus.

Face au flou proposé en ce qui concerne l'appréciation de la seule condition restant à appliquer avant de pouvoir porter atteinte de manière licite à l'intégrité physique des individus dans le cadre des recherches biomédicales, un seul garde-fou : les comités de protection des personnes. À leur égard, le dispositif proposé par le Projet sera-t-il suffisant ?

B. RENFORCEMENT DES CONDITIONS PRÉALABLES À TOUTE RECHERCHE BIOMÉDICALE

Les conditions préalables à toute recherche biomédicale sur l'être humain (art. L. 1121-2 modifié) sont les suivantes.

Existant déjà dans le droit actuel :

- 1) elle doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et une expérimentation préclinique suffisante ;
- 2) le risque prévisible encouru par les participants ne doit pas être hors de proportion avec i) le bénéfice escompté pour ceux-ci, ou ii) l'intérêt de la recherche en question ;
- 3) elle doit viser étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Proposées par le Projet :

- 4) elle doit être conçue afin de réduire au minimum : la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient lié à la maladie ou à la recherche. Cette appréciation doit se faire en fonction du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement ;

5) l'intérêt des participants prime toujours celui des seuls intérêts de la science et de la société.

Les conditions que doit réunir la recherche biomédicale au titre de l'article L. 1121-2 doivent être remplies avant le début de la recherche et leur respect doit être *constamment* maintenu.

Le principe de minimisation de la douleur et des autres inconvénients figure dans la Directive, mais uniquement pour les mineurs et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, et il paraît tout à fait souhaitable de l'étendre à tous les participants. Une recherche qui ne serait pas conçue afin de minimiser les inconvénients qui y sont liés pour les participants ne serait pas éthique.

Quant à la primauté de l'intérêt des participants sur ceux de la science et de la société, la Directive ne la prévoit, là encore, que pour les mineurs et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, mais la déclaration d'Helsinki (17) et la convention d'Oviedo (18) l'étendent à tous les participants. Il était donc normal que le Projet l'étende également. Toutefois, cette condition ne nous semble pas évidente à concilier avec le but de la très vaste majorité des recherches, qui est le développement des connaissances biologiques ou médicales sans intérêt direct aucun pour le participant.

C. ADAPTATION DES CONDITIONS QUE TOUTE RECHERCHE BIOMÉDICALE DOIT RESPECTER

Les conditions que les recherches biomédicales doivent respecter dans le cadre de leur réalisation (art. L. 1121-3 modifié) sont les suivantes.

Existant déjà dans le droit actuel :

1) elles doivent être réalisées (sauf exceptions) sous la direction et sous la surveillance d'un médecin et pour le domaine de l'odontologie d'un chirurgien-dentiste justifiant tous deux d'une expérience appropriée;

2) elles doivent être réalisées dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des participants.

Proposée par le Projet :

3) elles doivent être réalisées dans le respect de bonnes pratiques cliniques, émises par diverses autorités en fonction du type de recherches.

Cette exigence du respect de bonnes pratiques cliniques est également posée par la Directive.

Par ailleurs, le Projet (art. L. 1121-13 nouveau étendant le principe de moyens adaptés posé par l'art. L. 1124-6 qui est abrogé) prévoit que les lieux dans lesquels sont réalisées les recherches biomédicales doivent disposer des moyens adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. C'était déjà le cas pour les recherches sans bénéfice individuel direct. Le Projet ajoute toutefois que les moyens doivent être non seulement matériels et techniques mais également humains.

En outre, en ce qui concerne les recherches sans bénéfice individuel direct, ces lieux devaient également être autorisés.

Le Projet propose à l'article L. 1121-13 de modifier le régime de l'autorisation de lieu, actuellement régi par l'article L. 1124-6 CSP en faisant de l'absence d'autorisation la règle et de l'autorisation l'exception.

Dans le cas où cette autorisation serait nécessaire, elle serait délivrée, pour une durée déterminée, par le représentant de l'État dans la région. Les conditions de cette autorisation seront déterminées par décret en Conseil d'État en application de l'article L. 1121-17 nouveau.

L'autorisation serait requise uniquement pour : i) les recherches réalisées en dehors des lieux de soins (le ministre de la Santé, Jean-François Mattéi, a défini l'expression « lieux de soins » comme recouvrant les établissements de santé, publics et privés, les cabinets médicaux, les ambulances et tous les lieux où l'on dispense habituellement des soins, hors situations d'urgence), ii) les recherches réalisées dans des services hospitaliers ou des lieux d'exercice des professionnels de santé lorsque les actes pratiqués ne relèvent pas de la pratique usuelle de ces professionnels, ou lorsque les recherches sont réalisées sur des personnes dont la condition clinique est distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

Cet allègement du dispositif sera très probablement accueilli très favorablement par les médecins et chercheurs car il avait été très critiqué pour sa lourdeur et sa redondance dans certains cas (4-19). En effet, la lourdeur actuelle du dispositif d'agrément était très critiquée et la dérogation introduite par la loi du 4 mars 2002 (20) n'était pas toujours facile à mettre en œuvre.

La Directive quant à elle prévoit uniquement que le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte notamment la qualité des installations.

D. RÈGLES DE PROTECTION COMPLÉMENTAIRES

1. Contrepartie financière, examen médical préalable et affiliation à un régime de sécurité sociale

L'article L. 1121-11 tel qu'issu du Projet adapte des dispositions se trouvant actuellement dans le chapitre IV, relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

C'est ainsi que cet article prévoit l'interdiction de contrepartie financière pour les participants, hormis le remboursement des frais, et permet le versement par le promoteur de l'indemnité en compensation des contraintes subies en l'étendant à tous les types de recherches, tout en excluant de son bénéfice une série de personnes estimées vulnérables.

Cet article prévoit également la réalisation d'un examen médical préalable adapté à la recherche, en prévoyant une exception dans le cas de certaines recherches que nous étudions ci-dessous dans le cadre du régime allégé.

Enfin, cet article exige l'affiliation à un régime de sécurité sociale (ou le béné-

fice d'un régime de sécurité sociale) pour tous les participants. L'existence de la couverture maladie universelle rend cette exigence quasiment sans intérêt.

2. Exclusion de participation à différentes recherches et fichier national

L'article L. 1121-12 quant à lui, prévoit notamment qu'il peut être prévu qu'une personne ne puisse pas participer à deux recherches simultanément ou pendant une période donnée, la période d'exclusion variant en fonction de la nature de la recherche. Cette disposition vient modifier dans un sens plus adapté aux pratiques l'interdiction antérieure de se prêter simultanément à plusieurs recherches sans bénéfice individuel direct.

L'article L. 1121-16 limite l'obligation d'inscription sur un fichier national aux recherches portant sur les produits de santé des volontaires et des malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec l'état pathologique, prévoyant toutefois la possibilité pour le CPP d'étendre l'inscription.

3. Base de données nationale et répertoires de recherches biomédicales autorisées

L'article L. 1121-15 prévoit l'établissement et la gestion par l'autorité compétente d'une base de données nationales des recherches biomédicales.

En outre, ladite autorité serait chargée de la mise en place et de la diffusion de répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

Enfin, à la demande des associations, l'autorité compétente serait dans l'obligation de fournir l'intégralité du protocole figurant sur la base de données nationales sans pour autant devoir donner suite aux demandes abusives.

La fourniture de l'intégralité du protocole aux associations est l'une des mesures qui ont été réclamées par les associations de patients (14). La version adoptée par l'Assemblée nationale prévoyait également l'accessibilité de la base sur Internet. Nous avons émis des réserves à l'égard de cette mesure dont il nous semblait permis de penser qu'elle n'était pas réellement protectrice des participants dans tous les cas. Qu'en est-il en effet notamment du cas des recherches en psychologie et de l'adaptation de l'information dans l'intérêt d'une personne malade ? Les participants dans ces cas-là auraient pu aller consulter des informations générales sur Internet, sans que leur spécificité soit prise en compte.

4. Modification de la recherche, événements et effets indésirables, sécurité, suspension et interdiction de la recherche

L'article L. 1123-9 modifié prévoit que toute modification substantielle d'une recherche intervenant après le commencement de celle-ci à l'initiative du promo-

teur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente.

Cet article prévoit en outre que dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire.

Il nous semble que l'opportunité de la nécessité du recueil du consentement des participants devrait être plus détaillée par les textes.

L'article L. 1123-10 modifié traite des conséquences des événements et effets indésirables. Les événements et les effets indésirables devront, si le texte est adopté, être notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP. Dans ce cas, le comité s'assurerait, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

Cet article prévoit en outre que lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le CPP de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

L'article L. 1123-11 modifié énonce des dispositions relatives aux rapports entre les différents intervenants et aux mesures applicables en cas de risque ou lorsque les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre diffèrent des conditions prévues à l'origine.

Ainsi, l'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

En outre, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions législatives applicables aux recherches biomédicales, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

Une telle décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir, sauf en cas de risque imminent, qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

Enfin, le promoteur serait dans l'obligation d'aviser l'autorité et le CPP compétents que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé.

Nous ne savons pas si la base de données, les répertoires et les mesures relatives au suivi des recherches permettront un réel suivi ainsi qu'une évaluation des recherches pratiquées en France.

E. CONDITIONS DE PARTICIPATION À UNE RECHERCHE DES PERSONNES VULNÉRABLES OU DÉCÉDÉES

1. Les personnes vulnérables

Les articles L. 1121-5 à L. 1121-9 modifiés traitent de quatre catégories de personnes dont le Projet estime qu'elles doivent être plus particulièrement protégées. Il s'agit :

- article L. 1121-5 : des femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent;
- article L. 1121-6 : des personnes privées de liberté (par une décision judiciaire ou administrative), des personnes hospitalisées sans consentement (art. L. 3212-1 et L. 3213-1) qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 ci-dessous, des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche;
- article L. 1121-7 : des mineurs;
- article L. 1121-8 : des personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale hors d'état d'exprimer leur consentement.

L'article L. 1121-9 prévoit que si une personne appartient à plusieurs catégories à la fois, la protection qui lui est la plus favorable doit alors lui être appliquée.

La Directive quant à elle ne comporte pas de dispositions spécifiques aux deux premières catégories. Elle laisse toutefois toute latitude aux États membres pour prévoir des protections supplémentaires. Son article 4 traite spécifiquement des essais cliniques sur les mineurs et son article 5 des essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé. Il s'agit donc des deux dernières catégories.

Il faut noter ici que le CCNE avait estimé que les essais pratiqués sur les détenus et les incapables seraient contraires à l'éthique si les intéressés n'en retirent aucun bénéfice direct et majeur (21).

Le Projet prévoit que ces quatre catégories de personnes ne peuvent pas être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales à moins que certaines conditions soient remplies.

En ce qui concerne la troisième et la quatrième catégories, il faut que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population.

Pour les quatre catégories, ces personnes peuvent être sollicitées si l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes (ou pour l'enfant en ce qui concerne la première catégorie) est de nature à justifier le risque prévisible encouru.

Ensuite, ces personnes peuvent également être sollicitées si les recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation et, pour les deux premières catégories uniquement, à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Il est toutefois précisé que dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. Il faut noter de manière incidente que le terme « *minimal* » a été cri-

tiqué lors des débats (22), monsieur Claude Evin ayant estimé notamment que « cette notion imprécise est source possible de contentieux ».

Il s'agit là d'une application de la balance bénéfice/risque exigée par l'article L. 1121-2, l'élément bénéfice étant toutefois réduit par rapport à ce qui est permis pour les autres participants.

Les conditions posées par la Directive pour que de tels essais puissent être menés ne sont pas similaires aux conditions posées par le Projet. Tout d'abord, la Directive ne vise aucune des deux premières catégories visées par le Projet.

En ce qui concerne les mineurs : la Directive exige i) que certains avantages directs résultant de l'essai soient obtenus pour le groupe de patients concernés, ii) que la recherche en question soit essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche et iii) que cette recherche se rapporte directement à une condition clinique dont le mineur concerné souffre ou que cette recherche ne puisse être conduite que sur des mineurs.

En ce qui concerne les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal : la Directive exige i) qu'il existe un espoir justifié que l'administration du médicament à tester offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque, ii) que la recherche en question soit essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche et iii) que la recherche se rapporte directement à une condition clinique mettant la vie en danger, ou débilite dont souffre l'incapable majeur concerné.

Là où le Projet ne prévoit que des conditions alternatives, la Directive prévoit des conditions cumulatives.

2. Les personnes décédées

L'article L. 1121-14 nouveau, tel qu'issu du Projet vient adapter les règles applicables aux recherches biomédicales effectuées sur une personne décédée, en état de mort cérébrale.

Le consentement exprimé par la personne de son vivant ou par le témoignage de sa famille et par les titulaires de l'autorité parentale lorsqu'il s'agit d'un mineur est requis.

Ces règles sont très différentes de celles prévues par le projet de loi relatif à la bioéthique (23) en ce qui concerne les prélèvements scientifiques effectués sur une personne décédée, qui prévoient notamment l'absence de refus du défunt et non son consentement. Cette dichotomie nous semble étrange.

F. CLARIFICATION DES RÈGLES CONCERNANT LE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PARTICIPANTS

Le chapitre II, intitulé « Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement », traite d'une part de l'information du participant éventuel à une recherche biomédicale, et d'autre part des modalités de recueil du consentement. Le choix de ce titre, qui propose de modifier l'intitulé actuel qui est « Consentement de la personne » a été fait en vue d'une plus grande clarté.

L'article L. 1122-1 modifié comporte les dispositions applicables aux participants de manière générale. L'article L. 1122-2 impose des dispositions particulières pour certaines personnes nécessitant une protection accrue.

1. L'article L. 1122-1**a. Les informations à faire connaître au participant éventuel**

Le Projet vient ajouter des informations que l'investigateur ou le médecin qui le représente doit faire « notamment » (adverbe ajouté par le Sénat) connaître, préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, à cette personne afin de recueillir le consentement libre, éclairé et express de celle-ci.

Ainsi, outre : l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche; les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles (y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme); l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1, c'est-à-dire le comité de protection des personnes; et le cas échéant l'inscription dans un fichier prévu à l'article L. 1121-16 (qui remplace l'inscription à l'art. L. 1124-4), déjà prévues par le dispositif actuel; le Projet ajoute : les éventuelles alternatives médicales; le cas échéant, les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche (c'est-à-dire, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche); l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12, c'est-à-dire i) l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, c'est-à-dire les produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et les produits à finalité cosmétique, ou ii) le ministre chargé de la santé dans les autres cas; et l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole.

En ce qui concerne l'information, le Projet ne modifie pas la possibilité, à titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, pour l'investigateur, dans le respect de sa confiance, de réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

En ce qui concerne l'obligation, créée par le Projet, d'information quant aux « éventuelles alternatives médicales », l'exposé des motifs précise que cette disposition vise à ce qu'une information loyale soit fournie au participant quant aux possi-

bilités de prise en charge de sa pathologie, en dehors de la recherche et à bien lui faire comprendre la place de la recherche par rapport à celle du soin.

Cette précision est très utile car il nous semble que la disposition elle-même risque de créer des confusions. En effet, les participants à une recherche biomédicale ne souffrent pas tous d'une pathologie alors même que la disposition n'opère aucune distinction à ce sujet. En outre, il nous semble étrange d'introduire une disposition obligeant l'investigateur à informer une personne malade des possibilités de prise en charge de sa pathologie dans le cadre des dispositions sur la recherche biomédicale. Une telle disposition aurait à notre avis sa place dans le cadre du soin et non de la recherche. Le médecin de la personne malade a d'ailleurs d'ores et déjà cette obligation. Il nous semble donc qu'il serait utile de modifier cette disposition afin de la remplacer par une disposition claire sur l'explication de la place de la recherche par rapport au soin, disposition qui ne serait applicable qu'aux personnes souffrant d'une pathologie en rapport avec l'objet de la recherche biomédicale.

Nous pensons qu'il serait très dommageable qu'alors que la distinction entre recherche avec et recherche sans bénéfice individuel direct est supprimée, notamment pour éviter que les participants ne fondent trop d'espoir par rapport à leur pathologie, on réintroduise un élément de confusion à ce sujet.

Le Projet maintient en outre l'obligation d'information de la personne sollicitée de son droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et, le Projet y ajoute, « ni aucun préjudice de ce fait ».

C'est la Directive qui prévoit que le participant peut, à tout moment et « sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait », se retirer de l'essai.

La Directive (art. 3) comporte également des dispositions relatives à la protection des participants aux essais cliniques. La plupart de ces dispositions sont transposées par le Projet. Toutefois, il nous semble que sur trois points ce n'est pas tout à fait le cas.

Tout d'abord, l'article 3.2.b prévoit que le participant doit avoir été notamment informé des conditions dans lesquelles l'essai sera réalisé. Or le Projet ne prévoit pas une telle information. Il nous semble que la notion de conditions recouvre une information plus détaillée que celle recouverte par les notions de méthodologie, de durée et de contraintes.

Ensuite, l'article 3.2.d prévoit que le participant doit avoir été notamment informé de la nature et de la portée de l'essai clinique. Nous ne sommes pas sûrs que ces deux notions sont recouvertes par ce que prévoit le Projet.

Enfin, l'article 3.4 prévoit que le participant pourra demander de plus amples informations auprès d'un point de contact. Or, le Projet ne prévoit rien de tel.

b. Les recherches en psychologie

Le Projet ne modifie pas les dispositions actuelles relatives aux recherches en psychologie en vertu desquelles notamment l'information préalable est plus succincte

pour ce type de recherches, dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible.

c. Exigence d'un document écrit résumant les informations communiquées

Le projet conserve la disposition relative au fait que les informations communiquées sont résumées dans un document écrit qui est remis à la personne.

En revanche, la disposition relative au retour des résultats globaux de la recherche, insérée par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé, est modifiée par le Projet. Celui-ci prévoit en effet, qu'à l'issue de la recherche, la personne qui s'est prêtée à la recherche, ne serait plus nécessairement informée des résultats globaux de cette recherche mais aurait le droit d'en être informée, « selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information ». Le Sénat a supprimé l'obligation du retour des résultats individuels de la recherche.

Cette disposition nous semblait dangereuse, ainsi que nous l'avions déjà écrit dans le cadre d'une autre étude (24) au sujet de la loi du 4 mars 2002 (20) et cette suppression avait été appelée de nos vœux lors de la présentation orale de cette étude.

d. Recueil par écrit du consentement

Le Projet ne modifie pas les dispositions relatives à l'obligation du recueil par écrit du consentement.

e. Dispositions particulières aux personnes admises dans un établissement sanitaire ou social ou médico-social à d'autres fins que celles de la recherche

Le projet adopté par l'Assemblée nationale prévoyait que, dans le cas des recherches biomédicales à mettre en œuvre sur des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social ou médico-social à d'autres fins que celles de la recherche, la délivrance de l'information et le recueil du consentement est effectué non pas par l'investigateur ou un médecin qui le représente, mais par un médecin qui n'est pas membre de l'équipe qui assure la prise en charge du patient.

La lecture que nous avons de cette disposition est qu'elle vise notamment les personnes souffrant d'une pathologie et admises au sein d'un établissement de soins au titre de la prise en charge de cette pathologie. Il était fréquent, dans les cas de ce type, que le médecin traitant propose à la personne traitée d'être incluse dans un protocole de recherche. Cette disposition visait à une protection accrue des personnes hospitalisées et il est évident que lorsque c'est le médecin traitant qui propose l'inclusion dans le protocole de recherche, le participant éventuel qui est également le patient de ce médecin peut se sentir obligé, par reconnaissance à l'égard de celui-ci ou par peur d'être mal soigné en cas de refus, d'accepter le protocole. Toutefois, le médecin en charge du protocole est également le mieux placé pour l'expliquer.

Cette proposition de l'Assemblée nationale nous semblait plutôt positive même s'il nous paraissait important de prévoir que la personne malade puisse avoir, si elle le souhaite, un entretien intermédiaire avec le médecin s'assurant de sa prise en charge, entre le moment de l'information et celui du recueil du consentement. En outre, il n'était prévu aucun délai entre le moment où est donnée l'information et celui du recueil du consentement. Il nous semble qu'il aurait pu être utile de prévoir un délai minimum légal entre ces deux moments afin de permettre à la personne de réfléchir à l'opportunité de sa participation, aux contraintes et aux risques et de lui permettre d'en discuter avec ses proches. En effet, même si le participant à une recherche biomédicale peut retirer son consentement à tout moment, celui-ci peut éprouver une réticence à le faire une fois la recherche commencée.

Le Sénat a supprimé cette disposition du Projet et nous pensons que c'est regrettable.

f. Le cas des situations d'urgence

Le Projet modifie très légèrement les dispositions relatives aux recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence. Le Projet supprime notamment la hiérarchie existant actuellement entre la recherche du consentement des membres de la famille et celle de l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, remplaçant par la même occasion ledit avis par un consentement.

Les sociétés savantes dans le domaine de l'urgence et de la réanimation ne pourront que se réjouir du maintien de ces dispositions dans un domaine où une interprétation stricte de la Directive pourrait amener à penser que toute recherche sur des personnes en situation d'urgence serait interdite (art. 3.2.b). En outre, ceci est conforme au consensus international en vertu duquel il serait injuste de priver un groupe vulnérable des recherches sur les pathologies qui les affectent (25).

Cette proposition est également plus conforme avec la recommandation du CCNE (15) qui indiquait :

« [qu'il] est remarquable que la loi donne aux membres de la famille la tâche de consentir à la place d'un malade, quand ce malade n'est ni un mineur, ni un majeur protégé. Les membres de la famille n'ont pas été mandatés par le malade pour ce faire. Ici un « représentant » désigné par le malade serait, semble-t-il, un meilleur interlocuteur pour le médecin. »

Quant au fait que c'est le « consentement » de la famille ou de la personne de confiance qui est sollicité, il faut préciser que la personne de confiance désignée à l'article L. 1111-6 CSP n'a de pouvoir que consultatif. Il semblerait donc que le pouvoir conféré ici à la personne de confiance dépasse le cadre d'origine qu'il peut être souhaitable de modifier en conséquence, ainsi que nous l'indiquons dans le cadre d'un autre travail consacré à la personne de confiance.

2. L'article L. 1122-2

Cet article traite des modalités relatives au consentement pour certaines personnes à protéger : 1) les mineurs non émancipés, 2) les personnes sous tutelle, 3) les personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection légale, 4) les personnes majeures sous curatelle ou faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice. Le premier alinéa de cet article prévoit, en ce qui concerne les mineurs non émancipés, que le consentement doit être donné selon les règles prévues à l'article L. 1122-1 et exposées ci-dessus, alors que cette précision n'est pas apportée pour les autres catégories de personnes à protéger. Il nous semble que cette précision devrait être étendue à ces autres catégories.

Pour les trois premières catégories de personnes, le Projet dispose que les personnes qui vont consentir à la recherche à la place de la personne protégée doivent préalablement donner une information à celle-ci, adaptée à sa capacité de compréhension et qu'il ne peut en aucun cas être passé outre au refus de l'intéressé ou à la révocation de son consentement.

Le Projet prévoit le cas particulier de certaines recherches. En effet, si « la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte au respect de la vie privée ou à l'intégrité du corps humain », une tierce personne est alors sollicitée. En ce qui concerne la deuxième catégorie de personnes, c'est alors le conseil de famille ou le juge des tutelles qui doit donner son consentement. En ce qui concerne les troisième et quatrième catégories, l'avis du juge des tutelles doit simplement être recueilli. La première catégorie de personnes quant à elle n'est pas visée.

Pour les autres recherches biomédicales, le Projet prévoit les dispositions suivantes :

1) En ce qui concerne les recherches biomédicales effectuées sur les mineurs, le Projet prévoit les dispositions suivantes : pour les mineurs émancipés, ce sont eux qui doivent donner leur consentement ; pour les mineurs non émancipés, ce sont les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ; pour les mineurs sous tutelle, c'est normalement le représentant légal.

2) En ce qui concerne les personnes majeures sous tutelle, le Projet prévoit les mêmes règles que pour les personnes mineures sous tutelle, c'est donc le représentant légal qui doit donner son consentement.

3) En ce qui concerne les personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection légale, le Projet prévoit que l'autorisation est alors donnée i) par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut ii) par la famille, ou à défaut iii) par un proche de l'intéressé entretenant avec celui-ci des liens étroits et stables. On peut noter ici que la hiérarchie entre la personne de confiance et la famille est inversée par rapport à ce qui est prévu actuellement par l'article L. 1122-1 pour les situations d'urgence. Il faut également noter que cette catégorie n'englobe pas les situations d'urgence, auxquelles s'appliquent les dispositions de l'article L. 1122-1.

4) En ce qui concerne les personnes majeures sous curatelle ou faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice, c'est l'intéressé, assisté selon les cas par son curateur ou par le mandataire spécial qui lui a été désigné, qui donne son consentement.

G. ÉVOLUTIONS QUANT AUX PERSONNES RESPONSABLES : INVESTIGATEUR ET PROMOTEUR

1. Les investigateurs

Il n'est donné aucune précision quant aux conditions exigées pour être investigateur. En revanche, le nouvel article 1121-3 proposé exige toujours que les recherches soient effectuées sous la direction et la surveillance d'un médecin.

En ce qui concerne les recherches dans les sciences du comportement humain, il est prévu qu'une personne qualifiée puisse exercer la direction conjointement avec l'investigateur. Le médecin ne serait donc plus obligatoire.

Un nouvel alinéa (al. 6) de l'article L. 1121-3 prévoirait une dérogation à l'obligation qu'un médecin dirige les recherches, il s'agit des recherches :

« autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'État, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête ».

Une question importante est soulevée ici : qu'entend-on par la notion de « risques négligeables » ? Il serait nécessaire de fixer un seuil, ce qui nous paraît peut-être difficile mais essentiel si cette notion est maintenue. On voit donc apparaître ici un régime allégé que nous étudions ci-dessous. Par ailleurs, le Projet apporte quelques précisions en ce qui concerne les investigateurs sur un même lieu.

2. Les promoteurs

Une évolution majeure concerne le promoteur. Tout d'abord, il est proposé qu'il assure la gestion de la recherche et vérifie que son financement est prévu (art. L. 1121-1 modifié). Il est, en outre, proposé (art. L. 1121-10 modifié) qu'il assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale. L'évolution vient du fait que le régime applicable à cette indemnisation est celui d'une responsabilité pour faute. C'est sur lui que pèse la charge de la preuve que le dommage n'est pas imputable à sa faute (ou à celle de tout intervenant) et il ne peut pas opposer le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne.

Or, s'il s'agit jusqu'à présent du régime applicable aux recherches avec bénéfice individuel direct, il ne s'agit pas de celui applicable aux recherches sans bénéfice individuel direct. En effet, ce dernier est celui d'une responsabilité sans faute.

Le Projet vient ajouter à ce régime que lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent alors être indemnisées dans les conditions

prévues par l'article L. 1142-3 tel qu'issu de la loi relative aux droits des malades (20). Cet article prévoit que les victimes peuvent être alors indemnisées par l'office institué à l'article L. 1142-22, c'est-à-dire l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales, l'indemnisation n'étant alors pas subordonnée au caractère de gravité prévu aux dispositions du II de l'article L. 1142-1.

C'est donc sur la solidarité nationale que pèserait l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale lorsque le dommage ne serait pas imputable à sa faute.

Par ailleurs, l'exigence de l'assurance du promoteur est maintenue. Les *minima* de garanties pour l'assurance seront déterminés par décret en Conseil d'État en application de l'article L. 1121-17 modifié.

La Directive, quant à elle, ne préjuge pas de la responsabilité du promoteur ou de l'investigateur et prévoit uniquement que le promoteur, ou l'un de ses représentants légaux, doit être établi dans la communauté. La Directive prévoit, pour qu'un essai clinique soit entrepris, la nécessité qu'il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur.

III. REMPLACEMENT DES COMITÉS CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE PAR DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES ET D'UN SYSTÈME DÉCLARATIF PAR UN SYSTÈME D'AUTORISATION

A. NOUVEAU SYSTÈME D'AUTORISATION

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) seraient remplacés par des comités de protection des personnes (CPP). Le Projet exigerait un avis favorable d'un comité de protection des personnes obligatoire, et instituerait un régime d'autorisation préalable par l'autorité compétente (l'AFSSAPS, pour les recherches portant sur les médicaments et certains produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, et le ministre chargé de la Santé dans les autres cas) : article L. 1121-4 tel qu'issu du Projet.

Ainsi, le régime déclaratif actuel (transmission par le promoteur d'une lettre d'intention) serait remplacé par un régime d'autorisation et l'avis consultatif par un avis favorable (même l'autorité compétente ne pourrait pas passer outre un avis défavorable). Cet avis et cette autorisation pourraient, au choix, être demandés simultanément ou non.

B. LA COMPOSITION DES CPP

L'article L. 1123-2 CSP modifié vient modifier la composition des CPP afin d'y ajouter des « représentants des malades et des usagers du système de santé ». Dans le régime actuel, cette participation est possible mais n'est pas obligatoire et a été jusqu'à présent inexistante (22-26). Cette proposition rencontre, bien entendu la complète adhésion des associations de patients (14) et s'inscrit dans le prolongement de la loi du 4 mars 2002 (20). Cette modification aura peut-être pour conséquence de modifier le mode de discussion pendant les réunions. Il apparaît en effet que les membres scientifiques ont le plus souvent un rôle très prépondérant et qu'il y a peu de discussions (6). Or, les associations de patients sont réputées pour leurs prises de parole. Il sera donc intéressant de voir si les membres non-scientifiques de manière générale retrouvent une juste place dans la discussion, grâce à cette modification.

C. LE RÔLE DES CPP

La question du rôle des CPP a été soulevée lors des débats parlementaires. Ainsi, Jean-François Mattéi, ministre de la Santé, a déclaré que le rôle des comités était de vérifier que la loi est respectée et qu'ils n'ont aucune compétence éthique, ni scientifique (22-27).

Cette position ne manque pas d'étonner. En effet, les CCPPRB sont souvent perçus comme les garants de l'acceptabilité éthique des protocoles et ceci est confirmé par la présence d'un membre qualifié en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique (art. R. 2001 CSP). En outre, les CCPPRB estimaient jusqu'à présent qu'il leur incombait de s'assurer que des prérequis scientifiques étaient réunis, la loi exigeant, pour qu'une recherche biomédicale puisse être effectuée sur l'être humain, qu'elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques (art. L. 1121-2 CSP) et le décret d'application exigeant de l'investigateur qu'il communique au CCPPRB des éléments scientifiques (art. R. 2029 CSP).

Nous nous interrogeons sur cette insistance, dans le cadre des travaux parlementaires, du cantonnement du rôle des comités à la vérification du respect des normes. En effet, une volonté politique claire de défense de la protection des personnes par les comités nous semble souhaitable s'agissant, comme nous l'avons vu, du seul garde-fou possible face au flou de certains critères essentiels.

Le rôle des CPP devant, selon le souhait politique exprimé par le gouvernement, être apprécié au regard des critères légaux et réglementaires qu'ils auront à appliquer dans le cadre de l'évaluation des protocoles qui leur seront soumis, il est donc nécessaire de s'intéresser de très près à la modification de ces critères.

D. ÉLÉMENTS AU REGARD DESQUELS LE CPP REND SON AVIS

Le droit actuel (art. L. 1123-7 CSP) prévoit la prise en compte par le comité, notamment de certains éléments, qui sont maintenus par le Projet :

- 1) La protection des personnes, notamment la protection des participants.
- 2) L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.
- 3) La qualification du ou des investigateurs.

À ces éléments, le Projet propose d'ajouter (art. L. 1123-7 CSP modifié) :

- 4) La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion.
- 5) La nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion.
- 6) Le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.

- 7) Les modalités de recrutement des participants.

À certains éléments, le Projet en substitue d'autres (art. L. 1123-7 CSP modifié) :

- 8) L'information des participants avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement sont remplacées par « l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ».

- 9) La pertinence générale du projet est remplacée par la pertinence de la recherche.

- 10) Les indemnités éventuellement dues sont remplacées par les montants et les modalités d'indemnisation des participants.

En outre, les CPP seraient chargés de vérifier que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites. Il s'agit des conditions relatives aux moyens adaptés et à l'autorisation des lieux de recherche.

Le promoteur doit indiquer de manière motivée dans le protocole soumis, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

Les montants et modalités de rétribution des investigateurs, élément adopté en première lecture par l'Assemblée nationale, ont été supprimés par le Sénat.

Il nous semble important de noter que le Projet ne prévoit pas de charger les CPP de la vérification que les conditions posées par les articles L. 1121-2 et L. 1121-3, que nous avons exposées ci-dessus sous les intitulés « Conditions préalables à toute recherche biomédicale » et « Conditions que toute recherche biomédicale doit respecter ».

Nous ne sommes pas certains que ces conditions puissent être englobées dans le premier élément que les CPP doivent prendre en compte pour rendre un avis, c'est-à-dire, la protection des personnes. Il nous semble toutefois permis d'espérer que l'adverbe « notamment », là encore ajouté par le Sénat, permettra aux CPP d'étendre leur mission à d'autres éléments.

Le choix rédactionnel opéré par le législateur en ce qui concerne les éléments au regard desquels le CPP rend son avis (art. L. 1123-7 CSP modifié) nous paraît de

nature à entraîner la confusion, dans un domaine touchant de très près à la protection des personnes. Ainsi, le nouveau texte est spécifique dans certains cas, quand il s'agit, par exemple, de la vérification de l'autorisation d'un lieu de recherche, et reste très vague dans d'autres, ce qui risque d'être préjudiciable à la mise en œuvre des règles légales.

Les Lignes directrices opérationnelles pour les comités d'éthique chargés de l'évaluation de la recherche biomédicale, établies par l'Organisation mondiale de la santé (28) ont établi une liste exhaustive d'éléments à prendre en compte par les comités. Le législateur français aurait pu faire le choix de reprendre cette liste.

L'autre choix consisterait à notre avis à laisser une grande latitude aux CPP, mais il faut pour cela que le législateur leur donne un statut clair.

La modification du régime actuel est souhaitée notamment pour des raisons liées aux incertitudes découlant des textes applicables pour l'instant. Il serait donc fortement souhaitable de ne pas créer de nouvelles incertitudes avec le nouveau texte.

E. ABSENCE DE STATUT JURIDIQUE DES CPP

La demande d'un statut juridique clair (10-29) avait été formulée par les CCPPRB eux-mêmes et la proposition d'un statut d'établissement public (4-30) émise. Toutefois, le Projet ne propose aucun statut juridique pour les CPP.

Ceci risque d'être source de problèmes encore plus épineux si les CPP sont amenés à rendre des avis motivés et qu'en cas de faute dans l'exercice de leur mission, c'est la responsabilité de l'État qui est engagée, comme le propose l'article L. 1123-7 tel que modifié par le Projet.

Il nous semble qu'il serait opportun de faire le choix de laisser une grande latitude aux CPP tout en leur donnant un statut clair et indépendant. Mieux doter les comités qui seraient composés de professionnels rémunérés, qui disposeraient de moyens matériels et humains, qui auraient la possibilité de s'autosaisir, de suivre l'application des protocoles, de se donner des grilles d'évaluation communes, pourrait être une solution permettant de leur laisser une grande latitude quant aux éléments à prendre en compte pour rendre leur avis.

IV. CRÉATION D'UN RÉGIME ALLÉGÉ POUR CERTAINES RECHERCHES

Le Projet prévoit pour les recherches ne portant pas sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, et figurant sur une liste fixée en Conseil d'État et remplissant certaines conditions, que certaines contraintes ne soient pas appliquées. Toutefois, les conditions exigées ne sont pas toujours les mêmes, bien que le Sénat soit venu simplifier ces dérogations.

1. Il est ainsi prévu une dérogation pour ces recherches à l'obligation d'examen médical préalable (art. L. 1221-11), et une dérogation à l'obligation qu'un médecin dirige les recherches, celui-ci étant alors remplacé par une personne qualifiée (art. L. 1121-3 al. 6), si toutefois elles ne comportent « que la réalisation d'actes ne comportant que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête ».

2. Dans le cadre d'une modification de l'article 40-2 de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978) par insertion d'un nouvel alinéa 2, il est prévu que dans le cadre de ces recherches si « tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place » la demande de mise en œuvre d'un traitement de données n'est pas soumise, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, à l'avis du comité mentionné à l'alinéa précédent (comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé).

3. Enfin, « l'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible » (art. L. 1122-1).

Il nous semble que l'allègement du régime pour certaines recherches, appelé par les chercheurs, risque de perdre une grande partie de son intérêt du fait que les conditions à remplir sont différentes en fonction des contraintes supprimées. Une certaine unification de ce régime nous semble en conséquence souhaitable.

V. CONCLUSION

Les deux directives antérieures au vote de la loi Huriet-Séruslat (31-32) ne faisaient pas référence à la protection des personnes et invoquaient au contraire la nécessité de supprimer les disparités des législations nationales qui avaient pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la Communauté européenne.

La directive que le législateur français vise à transposer aujourd'hui fait expressément référence à « la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, telle qu'elle est évoquée, par exemple, dans la version de 1996 de la déclaration d'Helsinki », indiquant que les principes reconnus pour la conduite d'essais cliniques chez l'homme sont fondés sur cette protection.

Ceci montre l'évolution réalisée au niveau européen en ce qui concerne la prise de conscience de la nécessité d'une prise en compte de la protection des personnes dans le cadre des essais cliniques chez l'homme.

En ce qui concerne l'évolution au niveau du droit français, la loi Huriet-Sérusclat évoquait, dès 1988, la notion de « protection des personnes », et la France ayant été un des pays précurseurs en ce domaine, il est peut-être difficile aujourd'hui de s'éloigner suffisamment du texte d'origine pour réaliser un progrès réel. Il nous semble que le texte en cours de navette à l'heure actuelle entre les deux chambres du parlement français gagnerait peut-être à s'éloigner du dispositif actuel, à être pour certaines parties, réécrit, afin de clarifier certains points essentiels tels que le champ d'application de l'encadrement légal, de donner un véritable statut et de véritables moyens aux comités de protection des personnes qui pourraient d'ailleurs jouer un rôle important dans d'autres domaines que celui de la recherche biomédicale telle qu'on l'entend ici, de créer un régime intermédiaire pour les études et pour certaines recherches, d'améliorer le suivi des protocoles et de permettre aux comités d'arriver à un consensus en ce qui concerne leur pratique.

RÉFÉRENCES

1. Loi n° 88-1188 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
2. M. Funck-Brentano, « Difficultés d'application des lois encadrant la recherche clinique en France », *La lettre du pharmacologue*, 1998, 12(2).
3. J. Mattéi, *La vie en questions : pour une éthique biomédicale. Rapport au Premier ministre*, La Documentation française, coll. « Rapports officiels », 1994.
4. C. Huriet, rapport d'information fait au nom de la Commission des Affaires sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, 2001, n° 267.
5. L'évaluation des critères d'argumentation qui guident l'action et les avis des CCPPRB, PHRC, 98-115.
6. I. Fauriel, et al., Évaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB, *Thérapie*, à paraître.
7. I. Fauriel, et al., « Protection des personnes et recherche biomédicale en France : étude multicentrique de 10 CCPPRB », *Presse Méd.*, 2003, 32(40), pp. 1887-1892.
8. Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organisme et associations de malades, F. Lemaire, service de réanimation, Éditions scientifiques et médicales Elsevier, 2001, 10(4), pp. 435-8.
9. Conférence nationale des CCPPRB, CNCP, v. le site Internet : <http://cncp.med.univ-tour.fr>.

10. La protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale à l'heure européenne, CNCP, actes du 11^e colloque tenu à Paris les 31 mai et 1^{er} juin, *Le Courrier de l'éthique médicale*, 2002, numéro spécial.
11. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres, relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *Journal officiel de la Communauté européenne*, L-121, 01/05/2001, pp. 34-44; disponible sur le site : http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/1_12120010501fr.html.
12. Projet de loi relatif à la politique de santé publique, adopté par l'Assemblée nationale et par le Sénat en première lecture, consultable sur le site du Sénat : <http://www.senat.fr>, et en version consolidée sur le réseau Rodin : <http://www.inserm.fr/ethique>, 2004.
13. P. 64.
14. TRT-5, Commentaires et propositions sur le projet de révision de la loi Huriot-Sérusclat, consultable à l'adresse Internet : <http://www.actuparis.org/article1265.html>.
15. Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche, avis du CCNE n° 58, 12 juin 1998; disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr>.
16. J.-M. Dubernard, Assemblée nationale, rapport fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi (n° 877) relatif à la politique de santé publique, 2003, n° 1092.
17. Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, octobre 2000, disponible sur le site : <http://www.wma.net>.
18. Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, Oviedo, 4 avril 1997.
19. Pp. 35 et 36.
20. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, *JORF*, 5 mars 2002, n° 54.
21. Avis sur la prescription de substances antiandrogéniques à des détenus condamnés pour des infractions à caractère sexuel, CCNE, 7 déc. 1993, n° 39, consultable sur le site Internet du CCNE : <http://www.ccne-ethique.fr>.
22. Deuxième séance du 9 octobre 2003, débats, consultables sur le site Internet de l'Assemblée nationale : <http://www.assemblee-nationale.fr>.
23. Projet de loi relatif à la bioéthique adopté par l'Assemblée nationale en première et deuxième lecture et par le Sénat en première lecture, Sénat n° 63, Assemblée nationale n° 593, consultable sur le site Internet de l'Assemblée nationale : <http://www.assemblee-nationale.fr>.
24. I. Callies, et al., « Communication of the results to those participating in biomedical research. New obligations and interrogations in France », *Presse Méd.*, 2003, 32(20), pp. 917-8.

25. Organisation mondiale de la santé (OMS-WHO), C.I.d.O.M.S.C., directives internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains (*Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*), Genève, CIOMS, 1982; révisé, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, Genève, CIOMS, 1993, *guideline* 10.

26. Intervention de J.-L. Prével.

27. « Encore une fois se trouve posée la question du rôle des CCPPRB : sont-ils des comités d'éthique ? Des comités scientifiques ? Or, nous assistons à une dérive. J'ai bien examiné la question en 1994 à propos de la loi bioéthique. Ces comités n'ont aucune compétence éthique, ni scientifique : ils ont pour objet de vérifier que la loi de 1988 est respectée. Mais peu à peu, par l'usage, ils ont pris des compétences dans le domaine éthique, et parfois même scientifique. À mes yeux, ce ne sont pas des comités scientifiques ; sur le plan éthique, ils peuvent donner leur point de vue ; mais ils sont surtout là pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires ».

28. Santé, O.M.d.I., lignes directrices opérationnelles pour les comités d'éthique chargés de l'évaluation de la recherche biomédicale, Genève, 2000, consultables sur le site Internet : <http://www.who.org>.

29. Par N. Leroux, secrétaire générale adjointe de la CNCP, p. 17.

30. P. 81.

31. Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, JO n° P 022, 09/02/1965, pp. 0369-0373.

32. Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matières d'essais de spécialités pharmaceutiques. JO n° L 147, 09/06/1975, pp. 0001-0012.

**9. Improving protection for research subjects in France:
analysis of regional ethics committees**



Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees

I. Fauriel^{a,*}, G. Moutel^a, N. Duchange^a, I. Callies^{a,1}, I. François^a, C. Huriet^{b,2}, C. Hervé^a

^a Laboratoire d'Éthique Médicale et Médecine Légale, Faculté de médecine de Paris 5, 45 rue des Saints-Pères 75006 Paris, France

^b Institut Curie, 26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05, France

Received 25 March 2004

Available online 27 September 2004

Abstract

Objective. The aim of this study was to analyze the functioning of the French committees for the protection of people in biomedical research (CCPPRB).

Design. An independent evaluator visited all of the committees and analyzed their functioning by assessing the annual activity reports, filling data grids and observing the committees in session.

Results. We observed that the representation of a range of professions, which is required by law, was not always respected. This was partly because the administrative authority had accumulated delays in nominating members. Another explanation could be the absence of remuneration for the work and attendance of the members. There was considerable inter-committee variation concerning the way documents were distributed to the members during sessions and the extent of investigator and promoter involvement. Finally, large differences in the number of dossiers handled between committees led us to investigate the fairness of dossier distribution, as the number of dossiers dealt with has consequences, particularly for the finality of the opinions of the committees.

Conclusions. This evaluation of the committees playing a crucial role in protecting participants in research trials provides new information that could be helpful for improving the way in which these committees function in the context of the European Directive. © 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Research Ethics Committees; Evaluation; Ethics; Biomedical research

1. Introduction

Since the Nuremberg hearings (Nuremberg Code, 1947), biomedical research on humans can no longer be carried out without the person involved being informed and giving his or her consent, except in certain cases involving emergency situations. The Declaration of Helsinki stated that the way in which research is carried out should be examined by an ad hoc committee (WMADH, 2000).

In France, the committees for the protection of people in biomedical research (CCPPRB) have the task to approve research protocols. Rules concerning the composition of such research committees have been laid down in a French decree of September 27th 1990, in application of the Huriet Law (Huriet Law, 1988; Decree, 1988, 1997a,b). Committees should consist of members from a number of professions, more than half of whom should have no direct interest in research. The members of the committees are nominated by the local head of police according to eight groups defined by the law (Huriet Law, 1988): group 1, individuals with a background in biomedical research; group 2, general practitioners; group 3, pharmacists; group 4, nurses; group 5, individuals with ethics training; group 6, social workers; group 7, psychologists, and group 8, lawyers.

* Corresponding author. Fax: +33 1 42 86 41 33.

E-mail address: isabelle.fauriel@wanadoo.fr (I. Fauriel).

¹ LLM Member of the New York Bar

² Senator and one of the main drafters of the French law of December 20, 1988 on biomedical research.

The law defines the promoter as the person or organization initiating the research. Thus, the promoter could be a firm, medical doctor, scientific researcher or hospital. On the other hand, the investigator is the person who directs and supervises the biomedical research. The investigator is always a medical doctor (Huriet Law, 1988). The law states that the funding of the French committees for the protection of people involved in biomedical research is proportional to their activity (Huriet Law, 1988). Funding consists of a fixed charge paid by the promoters, which is collected by the state, centralized, and redistributed to the committees. The members of the committees carry out their work free of charge. Only their traveling expenses are covered. The subject of indemnities for the reporters is mentioned in the law but the level of these payments has never been fixed. Finally, no provision has been made for evaluation in the budgets of the committees. A report published by Senator Huriet (2001) described the “arbitrary means of calculating grants, insufficient means, and inequalities between committees in terms of running costs.”

The occurrence of several deaths in research trials in the United States (Goldner, 2000; Anderlik and Elster, 2001) led to the evaluation of the institutional reviews boards (IRB) and to the publication of a report on their functioning (DHHS, 1998). In France, cases were described by Lemaire (2002) where studies have been stopped because the death rate was higher among individuals treated with the medication on trial than those in the control groups (Lemaire, 2002; Hayes et al., 1994; Wolkenstein et al., 1998; Takala et al., 1999). In such situations, the CCPPRB that assessed the protocols prior to the beginning of the trials were never presumed to be responsible for the deaths.

The role of the committees has been addressed in France concerning an innovating technique (intracytoplasmic sperm injection) (Moutel et al., 1998). In 1998, our laboratory received funding from the French Ministry for a new evaluation with the following requirements: the project should be extended to the national level, include 10 Parisian committees and 10 committees outside Paris, and the evaluator should be independent of the committees. The recruitment of committees for this evaluation was facilitated by obtaining funding from the French ministry and support from the French National Conference of Committees. This assistance made the presence of an external evaluator more acceptable and prevented this evaluation from being perceived as a critical rather than constructive assessment.

In parallel, one of the senators, Claude Huriet, who drew up the law concerning the protection of people in biomedical research, analyzed the results of questionnaires sent to the French committees to evaluate their administrative functioning (Huriet, 2001; Lemaire, 2002).

The aim of this study is to describe the characteristics of the functioning of the committees to analyze the conditions under which decisions are taken on the dossiers submitted. This study is part of a process of reflection, started by the French committees on their role and the need to standardize practices for the application of a European directive on drug research that should come into force in France in 2004 (Directive, 2001).

2. Methods

2.1. Conditions of the study

As requested by the committees, a doctor, subject to professional secrecy by law, was chosen as an independent evaluator. The issues discussed by the committees are subject to secrecy. To fulfill this requirement, we decided that the committees would give anonymized data to the evaluator. In addition, the Ministry of Health agreed this study and, although the committees function independently, this agreement provides a guarantee that the methods used in this study fulfill the secrecy requirements. However, a reading of the law which would ban any access to the data, even anonymized, to an outsider, even sworn to secrecy, would ban any study on the opinions rendered by the committees.

2.1.1. Data grid

The functioning of the committees was evaluated partly by the compilation of data with the aid of a permanent member, designated by the president, and partly by observing sessions.

Functioning was assessed on the basis of the annual activity report presented each year by the committee exclusively to the Ministry of Health. A standardized data grid produced by our laboratory was used to collect data concerning:

- The functioning of the committees: the number of sessions per month, the mean number of dossiers per month, the limitation of the number of dossiers per session, the possibilities for the investigator and/or promoter to be present at the session, the percentage of dossiers immediately accepted, the existence of proceedings for the session, the documents supplied to members for the session and the number of dossiers dealt with per year since the creation of the committee.
- The characteristics of the members of the committees: the number of members, the reasons for the vacant positions, the representation of sex and age, the time members are on the committee, the training they received on joining the committee, the professions of members of groups 1–5, the category to which

the president belonged, the mean number of members per session and the assiduity of the members at sessions (scored 1–4).

2.1.2. Data compiled by the observer

For each committee, the evaluator attended two sessions, making it possible to compare, objectively and with hindsight, the data collected by observation and those collected in the grid, concerning the functioning of the committee. The data collected were: the existence of a training session and its subject, the number of members in session and their categories, the number of new dossiers in session, the documents supplied to the members, the order in which they spoke, the presence or absence of the investigator and/or promoter, and the way in which the final decision was taken.

At centers that refused to have an external observer present, internal observation was carried out. In these cases, the observer was trained by the evaluator. The members responsible for observation were not allowed to participate in the debates to ensure that they devoted their attention to the evaluation.

3. Results

3.1. The principles of the evaluation

Twenty Committees initially agreed to participate in the study. Nineteen then confirmed definitively, one refused to participate. Two refused external observation

but agreed to allow internal observation after training, given the amount of work entailed, by the evaluator for one session. The study took place from December 2000 to January 2001.

3.2. Training of new members

3.2.1. Analysis of data collected in the grid

All of the committees gave their new members written documents: The Huriet Law (1988) ($n = 19$), the statutes and rules of the committees ($n = 12$), a guide on biomedical research produced by the Parisian health authority ($n = 4$), documents from the Ministry of Health ($n = 3$), international declarations ($n = 2$), documents on research methodology ($n = 2$), Senator Huriet's report (Huriet, 2001) ($n = 2$). Four committees also organized training sessions.

3.2.2. Analysis of the data compiled by the evaluator

The evaluator was able to attend these training sessions in two of the four cases. The training focused on phase I clinical trials and the work of the mediator at the hospital housing the committee.

3.3. Number of dossiers dealt with per session

3.3.1. Analysis of data collected in the grid

The number of new dossiers treated per center per year is given in Table 1. The mean number of new dossiers per session was 5.2 (range: 1–15). On average, 23.4% (range 0–70%) of files were immediately accepted without modification. One center limited the number of

Table 1
Number of dossiers treated per year and per committee

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
<i>Committees within Paris</i>										
Committee1	23	53	59	69	56	51	46	44	40	38
Committee2	ND	76	53	66	58	63	62	56	40	39
Committee3	6	97	93	91	95	73	77	99	73	75
Committee4	ND	ND	109	99	89	91	93	99	79	85
Committee5	ND	172	240	172	181	185	155	153	151	117
Committee6	ND	34	36	30	32	30	32	34	33	35
Committee7	ND	ND	ND	ND	47	69	63	46	36	25
Committee8	ND	28	19	26						
Committee9	40	39	40	40	41	40	31	35	38	46
<i>Committees outside Paris</i>										
Committee10	36	82	103	111	121	130	127	101	120	110
Committee11	26	36	24	33	37	18	34	34	18	47
Committee12	ND	ND	ND	35	37	20	24	30	27	29
Committee13	28	19	22	33	51	45	70	74	72	58
Committee14	20	47	33	30	34	40	38	37	31	38
Committee15	8	24	24	29	36	26	28	36	35	27
Committee16	30	62	59	62	62	59	65	61	81	84
Committee17	3	35	54	49	56	82	72	92	90	125
Committee18	5	30	30	49	41	43	40	67	76	72
Committee19	5	12	20	21	15	16	12	16	12	17

ND (not determined), the committee had not been created at the time.

dossiers treated per session to five, with the treatment of any additional dossiers postponed to the next session.

3.3.2. Analysis of data compiled by the evaluator

In total, 134 dossiers were examined in 35 sessions. The mean number of dossiers analyzed per session was five (range: 2–19 dossiers). The center limiting the number of dossiers per session to five examined three dossiers in the two sessions observed, consistent with its principle.

3.4. Biomedical research protocol documents given to members

3.4.1. Analysis of data collected in the grid

In four cases, the members received summaries of the protocols, information letters, and consent forms at the time of the sessions. In 13 cases, they received these documents a mean of 8.5 days (range: 8–10 days for 13 centers) in advance. Finally, at one center, the members received the entire protocol again 8 days in advance and at another, the members did not receive protocol summaries but were supplied with information letters and consent forms during the session.

3.4.2. Analysis of the data compiled by the evaluator

The data supplied by the grid were confirmed.

3.5. Investigators and promoters

3.5.1. Analysis of data collected in the grid

The investigators were systematically invited to meetings at eight centers. They rarely attended at nine centers. The decision to invite them was taken in session at seven centers, when there were problems with the protocol. Two centers allowed investigators to attend the session if they asked to do so. At two centers, the committees preferred to have no contact with anyone from outside. At 17 centers, the committees preferred to avoid

contact with the promoters. At two centers, promoters rarely attended sessions, and then only if invited by the committees.

3.5.2. Analysis of the data compiled by the evaluator

Investigators were present at the time of evaluation at only four of the eight centers that systematically invited investigators. The investigator was never accompanied by the promoter. The investigators did not participate in the discussions of the committee: they simply presented their dossiers, replied to the questions asked by the committee, and then left. An investigator was present at one of the sessions in one of the nine centers that rarely invited investigators. This investigator had been invited to attend by the president, who had numerous methodological questions about the protocol. Promoters were not present at any of the sessions.

3.6. Presence of permanent and deputy members at the committee sessions

3.6.1. Analysis of data collected in the grid

Sixteen committees met once per month and the remaining three met twice per month. The theoretical legal number, the number of posts filled and the real number of members present during the sessions are noted in Table 2. The reasons for unfilled posts are listed in Table 3. All of the presidents belonged to group 1.

The median age of the members was 50 years (minimum: 30, maximum: 80). There were 209 men and 137 women, with the women mostly in the non-scientific groups ($p < 0.05$). The members sat on the committee for a median of four years (minimum: 1 year, maximum: 11 years). The members had a median assiduity score of 3.4 (from 1 to 4). The mean number of members present at the session was 11.5 (Decree, 1997b; Huriet, 2001; Goldner, 2000; Anderlik and Elster, 2001; DHHS, 1998; Lemaire, 2002; Hayes et al., 1994; Wolkenstein et al., 1998; Takala et al., 1999; Moutel et al., 1998;

Table 2
Distribution of members by group

	Number of posts laid down by law for the 19 committees visited (number of members)	Posts really filled in the 19 committees	Number of members present at the visit
Group 1 ^a (Biomedical research training)	152	133 (87.5%)	73 (48%)
Group 2 (General practitioners)	38	24 (63.2%)	9 (23.7%)
Group 3 (Pharmacists)	76	61 (80.3%)	32 (42.1%)
Group 4 (Nurses)	38	29 (76.4%)	21 (55.2%)
Group 5 ^b (Ethics training)	38	24 (63.2%)	15 (39.5%)
Group 6 (Social workers)	38	27 (71%)	25 (65.8%)
Group 7 (Psychologists)	38	23 (60.5%)	13 (34.2%)
Group 8 (Lawyers)	38	25 (65.8%)	15 (39.5%)

Percentages were calculated according to the total number of members laid down by law for the 19 committees.

^a Profession of the G1 members: specialist doctors ($n = 97$), research laboratory workers ($n = 15$), hospital medical analysis laboratory personnel ($n = 9$), surgeons ($n = 5$), statisticians ($n = 4$), and radiologists ($n = 3$).

^b The professions of the group five members were: representatives of different currents of thought or religious groups ($n = 9$), human and social science teachers ($n = 7$), and members of the medical world with recognized expertise in ethics ($n = 8$).

Table 3
Reasons for which posts were not filled on the 19 committees

	Theoretical number of posts in the 19 committees	Unfilled posts	No candidate	Withdrawn due to personal problems	Withdrawn due to lack of availability	Withdrawn due to lack of interest	Voluntarily withdrew
Group 1 (Biomedical research)	152	19 (12.5%)	9 (5.9%)	2 (1.3%)	8 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Group 2 (General practitioners)	38	14 (36.8%)	9 (23.7%)	0 (0%)	4 (10.5%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Group 3 (Pharmacists)	76	15 (19.7%)	13 (17.1%)	0 (0%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Group 4 (Nurses)	38	9 (23.6%)	8 (21%)	0 (0%)	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Group 5 (Ethics training)	38	14 (36.8%)	12 (31.6%)	0 (0%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0%)
Group 6 (Social workers)	38	11 (28.9%)	9 (23.8%)	0 (0%)	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Group 7 (Psychologists)	38	15 (39.5%)	11 (29%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Group 8 (Lawyers)	38	13 (34.2%)	8 (21%)	3 (7.9%)	2 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)

Percentages were calculated according to the total number of members laid down by law for the 19 committees.

Directive, 2001; McGee et al., 2001, 2002; Steinbrook, 2002). The permanent and deputy members attended sessions and deliberated without distinction at 17 centers. At one center, the deputy members only attended sessions when the permanent members were absent.

3.6.2. Analysis of the data compiled by the evaluator

The number of members who attended the evaluated sessions is given in Table 2. At 17 centers, the opinion of the committee was formed and released by consensus. At two centers, the decision was taken by majority voting (by counting raised hands in one case and by secret ballot in the other).

At 16 of the 17 centers where the permanent and deputy members attended without distinction, these members participated equally. At the remaining center, the deputy members did not vote (members voted by raising their hands at this center) if the permanent members were present.

4. Discussion

4.1. Value of external evaluation

In the reports on ethics committees by Senator Huriet (2001) and those on American studies by McGee et al. (2001, 2002), the committees were self-evaluated. Our study demonstrates the value of external evaluation by an independent outsider. The use of an external evaluator visiting all centers avoided the difficulties described in the report of Senator Huriet concerning the assessment of the absence of members. Evaluation by a single observer, who visited all the committees, made it possible to apply the same observation technique uniformly to all centers. The data collected by the observer contradicted the statements given and the official report on the following points: effective presence of members at sessions, invitation of investigators to sessions.

4.2. Discordance between the law and the practices

4.2.1. The role of permanent and deputy members

At 18 centers, permanent and deputy members attended sessions and deliberated together, although the decree states “deputy members may attend without taking part when the permanent member is present” (Decree, 1997a). The decree ensures that the necessity of reaching a quorum, fixed by law, of six members of the committee, four of whom must belong to categories 1–4 plus one member from one of the other categories (Huriet Law, 1988) is always fulfilled. This makes it possible to obtain the plurality of opinions.

This evaluation reveals the difficulty involved in bringing together members from each category. This has also been reported in the United States, from the IRB evaluation (Huriet, 2001; Goldner, 2000; Anderlik and Elster, 2001; Steinbrook, 2002), and in European countries such as the United Kingdom (Rawbone, 2000) and Spain (Dal-Re et al., 1999).

4.2.2. Arriving at the final decision

According to the law, decisions can be made by simple majority voting by the members present at the session (Huriet Law, 1988). Only two centers made decisions this way. Seventeen other centers reached their decisions by a process of consensus. Thus, if one member disagree the committee was unable to make a consensus decision and had to continue their discussions until a majority decision was obtained. The committees were trying to function democratically, based on the demands of debate ethics.

4.3. Composition of the members and presence

The primary reason for posts not being filled was the failure to nominate members, highlighting the observations of Senator Huriet (2001), who demanded that means be attributed under tutelage, to ensure that nom-

inated members are competent for the categories laid down by the law.

As stressed previously (Huriet, 2001), it was difficult for a number of professionals to attend sessions. This raises the question of the problem of unpaid participation on a committee. The lack of members in the group with training in “ethics and different currents of thought” also poses problems in terms of ethical issues. Indeed, the representatives of religions cannot be nominated to these posts by the rector of the academy unless they are also members of the university. Furthermore, the profession of “ethicist” is not officially recognized in France as reported by Hervé (1999).

4.4. Training of members

Since the creation of the committees, the members responsible for taking the decisions have constituted a real ethics of research. It would be valuable to evaluate this process, which could be useful for the training of members. Indeed, no standardized and obligatory training programs for committee members exist in France, whereas in the United States training is obligatory for the members of the IRB and for investigators (Anderlik and Elster, 2001). This again raises the problem of the means attributed to committees for such training, considered as indispensable by Senator Huriet (2001).

4.5. Functioning in session

The democratic processes within the committees are heterogeneous. No list of documents (complete protocols, summary of the research file) on which the members should base their opinion Huriet Law (1988) is included in the law. The reporters were asked to give an overview analysis of the full text of the research protocol to enlighten the committee. Even though the time pressure is important, the issue of the validity of a decision taken following the reading, during the session, of the documents may be raised. In addition, the scientific members, being quicker in understanding the stakes of the research, are thus favored in the decision process.

This heterogeneity was also apparent in the number of dossiers treated. If too many dossiers were considered within a single session, the principles of the law concerning the protection of people, which depends on the informed opinion of all members, would probably be deformed (Huriet, 2001). Decisions should only be taken following a thorough discussion, to which all categories of members have contributed. Differences in the number of dossiers dealt with by the committees were observed, notably in Paris. This raises questions concerning the criteria used by promoters to choose committees (Huriet, 2001). Indeed, according to the law, the committee must be located in the same region as the investigator (Huriet Law, 1988). For example, in Paris where there

are a number of committees, the promoter can choose their committee. The law does not prohibit such behavior.

5. Conclusion

Research Ethics Committees play a crucial role in protecting people participating in research trials. We present an external evaluation of the committees after 12 years of functioning. It provides new information that could be helpful in the context of the European Directive (2001) for improving some dysfunctional practices observed. It highlights crucial points, for example, the difficulty of uniting all the members in the sessions, of having an equal representation in the different groups, of regulating the number of dossiers treated, and of harmonizing the training of the members. Above all, it seems important that the committees acquire a status and financial means.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Health Ministry of France in the framework of the PHRC (98–115), and by the Institut International de Recherche en Ethique Biomédicale (IIREB). We thank the participating CCPPRBs: CCPPRB Aulnays sous Bois (President: Dr. Herman), CCPPRB Bichat Claude Bernard (President: Dr. Gruat), CCPPRB Brest (President: Dr. Guedes), CCPPRB Champagne Ardenne (President: Dr. Fessard), CCPPRB Cochin (President: Pr. Dutilleux), CCPPRB Créteil Henri Mondor (President: Pr. Galactéros), CCPPRB Dijon (President: Pr. Bedenne), CCPPRB Kremlin Bicêtre (President: Pr. Hayat), CCPPRB Lille (President: Pr. Hatron), CCPPRB Lyon B (President: Dr. Chappuis), CCPPRB Marseille 2 (President: Dr. Bouvenot), CCPPRB Hôtel Dieu (President: Dr. Frija), CCPPRB Necker (President: Pr. Hervé), CCPPRB Pitié Salpêtrière (President: Dr. Aguetta), CCPPRB Rhône Alpes Centre Régional de Lutte contre le cancer Léon Bérard (President: Dr. Espinousse), CCPPRB Saint Louis (President: Dr. Cussenot), CCPPRB Strasbourg 1 (President: Pr. Wolff), CCPPRB Toulouse 2 (President: Dr. Duguet), CCPPRB Tours (President: Dr. Bertrand), CCPPRB Versailles (President: Dr. Advenier).

References

- Anderlik, M.R., Elster, N., 2001. Currents in contemporary ethics. *J. Law Med. Ethics* 29 (2), 220–228.
- Dal-Re, R., Espada, J., Ortega, R., 1999. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications for clinical trial protocols on medicines. *J. Med. Ethics* 25, 168–173.

- Decree No. 90–872 of 27th September 1990 concerning the application of law no. 88–1138 of 20th December 1988, modified concerning the protection of people participating in biomedical research and modifying the Public Health Code (second part: Conseil d'Etat decrees). JO République française, 20th September 1990, pp. 11862–11868.
- Decree no. 97–888 of 1st October 1997 relating to the protection of people participating in biomedical research and modifying the Public Health Code (second part: Conseil d'Etat decrees): permanent and deputy members.
- Decree no. 97–889 of 1st October 1997 relating to the nomination of members to consultative committees for the protection of people participating in biomedical research and modifying the Public Health Code (third part: Decrees).
- DHHS Inspector General, 1998. Institutional Review Boards: a time for reform. Bulletin of Medical Ethics August 7–11.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4th April 2001 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implantation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, 1 May 2001. Official Journal L121 pp. 34–44.
- Goldner, F.A., 2000. Dealing with conflicts of interest in biomedical research: IRB oversight as the next best solution to the abolitionist approach. *J. Law Med. Ethics* 28, 379–404.
- Hayes, M.A., Timmins, A.C., Yau, E.H., Palazzo, M., Hinds, C.J., Watson, D., 1994. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 330 (24), 1717–1722.
- Hervé, C., 1999. Il ne peut être d'Ethique en santé publique que dans la multidisciplinarité. In : Une responsabilité de santé publique ? Interfaces européennes, Industriels/utilisateurs. L'Harmattan eds, Condé-sur-Noireau, pp. 11–17.
- Huriet, C., 2001. Rapport d'information N°267 du Sénat fait au nom des Affaires Sociales sur le fonctionnement des Comités consultatifs de protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale.
- Huriet Law No. 88–1138 of 20th December 1988 concerning the protection of persons participating in biomedical research. JO République française, 22nd December 1988, pp. 5–8.
- Lemaire, F., 2002. Les pratiques de recherche biomédicale visitées par la bioéthique. Dalloz eds, Malesherbes, pp. 44–49.
- McGee, G., Caplan, A.L., Spanogme, J.P., Asch, D.A., 2001. A national study of ethics committees. *Am. J. Bioethics* 4 (1), 60–64.
- McGee, G., Spanogme, J., Caplan, A.L., Penny, D., Asch, D.A., 2002. Successes and failures of hospital ethics committees: a national survey of ethics committee chairs. *Camb. Q. Healthc. Ethics* II, 87–93.
- Moutel, G., Leroux, N., Hervé, C., 1998. Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 351, 1121–1123.
- Nuremberg Code, No. 5, 1947.
- Rawbone, R.G., 2000. Observations from six years' experience of a health and safety research ethics committee. *Bull. Med. Ethics*, 13–19.
- Steinbrook, R., 2002. Improving protection for research subjects. *N. Engl. J. Med.* 346 (18), 1425–1429.
- Takala, J., Ruokonen, E., Webster, N.R., Nielsen, M.S., et al., 1999. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critical adults. *N. Engl. J. Med.* 341 (11), 785–792.
- World Medical Association Declaration of Health, Helsinki, 1989. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989; the 48th General Assembly, Somerset West, republic of South Africa, October 1996; and the 52nd General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
- Wolkenstein, P., Latarjet, J., Roujeau, J.C., Duguet, C., et al., 1998. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epiderm necrolysis. *Lancet* 352 (9140), 1586–1589.

10. Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB)

Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB)

Study over 10 Years of 622 Protocols Receiving Unfavourable Reports from 19 Research Ethics Committees

Isabelle Fauriel, Grégoire Moutel, Ingrid Callies et Christian Hervé

Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Institut International de Recherche en Bioéthique, Faculté de Médecine Necker, Paris, France

Résumé

Objectif : L'objectif de l'étude est d'analyser la nature et les critères des avis non favorables de 19 comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB).

Méthodologie : Les CCPPRB ont défini les avis non favorables comme : avis défavorables d'emblée ou après amendements, protocoles perdus de vue (pas de réponse dans un délai supérieur à un an), protocoles hors du champ d'application de la loi Huriet-Sérusclat. Les avis ont été analysés par un même évaluateur indépendant sur 10 ans.

Résultats : Il y a peu d'avis défavorables (1,3 % des dossiers) fondés sur des critères scientifiques et éthiques. Il existe un important problème de traçabilité qui a gêné l'étude des protocoles et des amendements perdus de vue. Pour les protocoles classés hors loi, les CCPPRB vont dans le sens de la directive européenne qui exclut de son champ d'application les protocoles où les médicaments sont prescrits de manière habituelle.

Mots clés : comités de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, évaluation, éthique, recherche biomédicale

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyse the nature of applications and the criteria for their negative evaluation by 19 ethics committees for the protection of human subjects participating in biomedical research, the French CCPPRB.

Methodology: The committees distinguished between negative opinions that were given from the start of the applications or after amendments were made, and between lost protocols (no answer within more than 1 year) or protocols that were outside of the framework of the Huriet-Sérusclat law. The opinions were analysed by an independent observer over a period of 10 years.

Results: Few protocols (1.3% of the total number of files) are rejected on the basis of scientific and ethical criteria. Traceability is a significant problem, which obstructed the study of lost protocols and amendments. For protocols not covered by the law, the committees already work in accordance with the European directive recommending the exclusion of studies consisting only of routine medical procedures.

Keywords: Research Ethics Committees, evaluation, ethics, biomedical research

Texte reçu le 9 février 2004 ; accepté le 30 septembre 2004

Les protocoles de recherche chez l'être humain sont examinés en France par des CCPPRB (comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale).^[1] La loi mentionne qu'après examen du dossier par des rapporteurs, le CCPPRB se réunit, entreprend une discussion et émet un avis qui peut être soit favorable soit défavorable.^[1] L'avis favorable peut être décidé d'emblée au vue du protocole déposé ou après une série de questions posées à l'investigateur sur des points soulevés par le comité. Le CCPPRB a un délai, fixé par la loi, de 5 semaines pour donner son avis, avec un mois supplémentaire en cas de demande de modifications du projet de recherche.^[1] Ce délai sera probablement modifié dans le cadre du projet de loi relatif à la politique de santé publique adopté en octobre 2003 par les députés et en janvier 2004 par les sénateurs en transposition de la directive européenne 2001/20/EC,^[2,3] qui prévoit d'ores et déjà que le délai sera fixé par voie réglementaire.

Parfois, à la suite d'une demande d'informations complémentaires sur le protocole de recherche, ce sont les investigateurs eux-mêmes qui ne donnent pas suite. Se pose alors la question du devenir du protocole, qui n'est pas précisé dans la loi : est-il considéré comme ayant reçu un avis défavorable, même symbolique, et signalé en tant que tel dans la mesure où le délai légal est largement dépassé ? Comme prévu par la loi,^[1] les investigateurs peuvent demander des modifications ultérieures après qu'un avis favorable ait été donné. Ces modifications sont appelées « amendements ».

Cet article a pour objet d'étudier le devenir des dossiers ayant été déposés aux CCPPRB et qui n'ont pas obtenu d'avis défavorables. Dans cet article, nous étudions ceux de 20 d'entre eux qui ont participé à un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC 98-115) intitulé « légitimité des avis donnés par les CCPPRB ».

Méthodologie

Un même évaluateur indépendant, que les CCPPRB ont choisi médecin, a effectué cette étude de janvier 2001 à décembre 2001. La période d'étude des avis non favorables a pour point de départ la date de création du comité et se termine en décembre 2001, date de la fin de l'étude. Le nombre total de dossiers analysés pendant cette période a été noté.

Dans l'objectif de cet article qui vise à étudier les dossiers déposés au CCPPRB et n'ayant pas eu d'avis favorable, les CCPPRB participants les ont définis comme : protocoles ayant reçu un avis défavorable d'emblée ou après amendement, protocoles jugés hors du champ d'application de la loi du 20 décembre 1988^[1] et protocoles perdus de vue – c'est-à-dire sans

réponse de la part des investigateurs et/ou promoteurs dans un délai supérieur à 1 an.

Les données étaient constituées des photocopies des avis non favorables envoyés à la tutelle, des lettres plaçant hors loi Huriet les protocoles et des comptes rendus des rapports d'activité des CCPPRB concernant les dossiers n'ayant pas eu de réponse à une demande des CCPPRB. Les CCPPRB avaient pour mission d'anonymiser ces lettres avant de les donner à l'évaluateur de l'étude, pour qu'aucun nom de médicament, d'investigateur ou de promoteur ne figure sur les documents transmis.

L'analyse des protocoles et des amendements ayant reçu un avis défavorable ou ayant été perdus de vue s'est effectuée selon une grille de lecture permettant de recenser les critères reconnus comme essentiels par les membres des CCPPRB pour assurer la protection des personnes.^[4] Ces critères, conformément à la loi française encadrant la recherche biomédicale,^[1] à la Déclaration d'Helsinki^[5] et à l'avis n°2 du Comité Consultatif National d'Éthique français,^[6] ont été classés en trois groupes : administratifs, éthiques et scientifiques (figure 1).

Les protocoles jugés hors loi Huriet-Sérusclat ont été classés selon les critères énoncés par les membres des CCPPRB eux-mêmes et retranscrits dans un article précédent,^[4] à savoir : protocoles observationnels sans gestes invasifs (études rétrospectives par exemple), protocoles comprenant des gestes invasifs mais non différents de ceux effectués lors des soins, protocoles réalisés à partir de prélèvements effectués lors des soins (par exemple les fonds de tube), recours à une instance extérieure.

Pour tous les protocoles, on a noté le domaine d'activité de la recherche en reprenant les critères retenus par le sénateur Huriet dans son rapport :^[7] médicaments, dispositifs, études comportementales et psychologiques, cosmétologie, physiologie. Nous avons isolé par ailleurs les protocoles comportant de la génétique. La répartition entre les protocoles citée dans le rapport Huriet^[7] concernant l'utilisation de médicaments (78 %), de dispositifs médicaux (10 %) et de techniques en psychologie (12 %) a été conservée.

La réalisation de cette étude et le choix de la méthodologie adoptée posaient la question de la compatibilité de cette étude avec l'obligation de secret posée par la loi.^[1] Pour son respect, il avait été décidé que les CCPPRB donneraient à l'évaluateur des résultats anonymisés. En outre, cette étude a été acceptée par le Ministère de la Santé, ce qui ne légitime certes pas une dérogation au secret, les CCPPRB exerçant leur mission en toute indépendance, mais garantit dans une certaine mesure la qualité des procédures mises en place pour cette étude. Toutefois, une lecture de la loi qui interdirait toute communication des données, même anonymisées, à un tiers, même tenu au secret professionnel, empêcherait toute étude sur les avis rendus par les CCPPRB.

Critères administratifs		
- existence du promoteur	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- assurance présente et conforme	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- présence de documents attestant de la compétence des investigateurs	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- autre	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
Critères scientifiques		
- prérequis bien définis	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- méthodologie adaptée	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- nombre de sujets pour l'étude justifié	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- critères d'inclusion et d'exclusion clairement énoncés	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- règles d'arrêt précoce de l'étude prévues	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- intérêt thérapeutique de la recherche	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- intérêt scientifique de la recherche	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- autre	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
Critères éthiques		
- information claire et adaptée pour le patient	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- consentement clair et adapté pour le patient	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- rapport bénéfice/risque > 1	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- qualification appropriée avec ou sans bénéfice individuel direct	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- adéquation des moyens pour faire la recherche	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- vérification de la sécurité du produit	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- autre	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>

Fig. 1. Grille utilisée.

Résultats

Les difficultés rencontrées

Données globales

Un CCPPRB a refusé de participer à l'étude, ce qui réduit à 19 le nombre de CCPPRB participants. Les données globales des chiffres des différents types d'avis non favorables formulés par chaque CCPPRB depuis la date de sa création sont exposées dans le tableau I. Un CCPPRB a refusé, pour des raisons de confidentialité, de fournir les données concernant les protocoles et amendements perdus de vue et les protocoles hors loi Huriet-Sérusclat.

Avis défavorables (protocoles et amendements)

Postérieurement à la réunion, deux CCPPRB ont refusé de communiquer les titres des protocoles pour cause de respect de la confidentialité et n'ont fourni que les raisons des avis défavorables (n = 20 dossiers). Le nombre total d'avis non favorables étudiés est de 103, pour les « avis défavorables d'emblée », le nombre se porte à 99 et à 4 pour les « avis défavorables après amendements ».

Protocoles perdus de vue

Dans cinq CCPPRB, le secrétariat n'a pas pu, suite à un problème d'organisation, isoler ces protocoles.

Amendements perdus de vue

Pour la même raison de difficulté de traçabilité, le nombre de CCPPRB qui ont été capables de fournir de manière complète les amendements a été de 3 ; 15 centres n'ont pu fournir les données.

Protocoles hors loi Huriet-Sérusclat

Treize CCPPRB ont donné les résultats. Cinq CCPPRB n'ont pu répondre car la décision de placer un protocole hors loi était prise au cours d'un échange oral entre le président et l'investigateur, sans trace écrite.

Types de protocoles étudiés

Les différents types de protocoles sont notés dans le tableau II. Les chiffres sont rapportés au nombre de dossiers étudiés pendant la période de l'étude pour les 19 CCPPRB, soit 8521 dossiers. Pour les avis défavorables, dans deux CCPPRB, soit 20 protocoles, nous n'avons pas les thèmes des recherches puisque les CCPPRB ont refusé l'accès à ces données.

Tableau I. Résultats globaux des différents avis non favorables en fonction de la date de création du comité

	Date de création du comité	Nombre total de dossiers depuis la création	Nombre total (%)		Nombre total d'amendements perdus de vue	Protocole hors loi Huriet (%)
			d'avis défavorables	de dossiers perdus de vue		
CCPPRB 1	1991	479	14 (2,9)	9 (1,9)	Pas de traçabilité	3 (1,9)
CCPPRB 2	1992	513	7 (1,3)	15 (2,9)	1	5 (1)
CCPPRB 3	1991	779	6 (0,8)	Refus du comité	Refus du comité	Refus du comité
CCPPRB 4	1993	744	13 (1,7)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité
CCPPRB 5	1992	1526	5 (0,3)	97 (5,6)	Pas de traçabilité	115 (7,5)
CCPPRB 6	1992	296	2 (0,7)	5 (1,7)	Pas de traçabilité	7 (2,4)
CCPPRB 7	1995	286	8 (2,7)	8 (2,8)	Pas de traçabilité	2 (0,7)
CCPPRB 8	1998	73	1 (1,3)	10 (13,6)	Pas de traçabilité	1 (1,3)
CCPPRB 9	1991	390	5 (1,3)	12 (3,1)	Pas de traçabilité	2 (0,5)
CCPPRB 10	1991	1041	3 (0,3)	3 (0,3)	Pas de traçabilité	1 (0,1)
CCPPRB 11	1991	307	5 (1,6)	11 (3,6)	Pas de traçabilité	32 (10,4)
CCPPRB 12	1994	202	9 (4,5)	6 (2,9)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité
CCPPRB 13	1991	472	7 (1,5)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité
CCPPRB 14	1991	348	4 (1,5)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité
CCPPRB 15	1991	273	0 (0)	32 (11,7)	84	40 (14,6)
CCPPRB 16	1991	625	3 (0,5)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité
CCPPRB 17	1991	658	5 (0,8)	14 (2,1)	Pas de traçabilité	2 (0,3)
CCPPRB 18	1991	453	4 (0,88)	Pas de traçabilité	Pas de traçabilité	0
CCPPRB 19	1991	146	2 (1,3)	2 (1,3)	0	1 (0,7)
Total		9611	103	224	85	211

CCPPRB = comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Période d'étude

En fonction de la date de création successive des CCPPRB jusqu'à décembre 2001, la période médiane d'étude est de 10 ans.

Analyse des raisons des différents avis

Les raisons des avis défavorables, des protocoles et amendements perdus de vue sont notées dans le tableau III.

Les raisons des 211 protocoles hors loi Huriet-Sérusclat (l'étude ayant été effectuée sur 13 centres) sont : prélèvements dus à la recherche superposables à ceux des soins (même si ceux-ci sont invasifs) pour 93 protocoles, pas d'analyses ni de gestes invasifs (études observationnelles) pour 67 protocoles, analyses liées à la recherche effectuées sur des prélèvements liés aux soins (exemple du fond de tube) dans 49 cas. Dans trois cas, le CCPPRB se juge incompétent et veut l'analyse préalable du dossier par une instance nationale (par exemple l'agence du médicament).

Pour les protocoles perdus de vue, les avis des CCPPRB avaient été : avis favorable sous réserve de recevoir les modifications (n = 116), avis différé en attente des modifications (n =

89), dossiers retirés avant séance sans explications fournies et non représentés au comité (n = 19).

La décision pour les 85 amendements perdus de vue avait été : « décision différée en attente des modifications ».

Discussion

Les difficultés rencontrées dans la mise en place de l'étude ont débuté par le problème de l'« anonymisation » des données. Malgré l'assurance donnée par l'observateur du respect de la confidentialité avec la possibilité pour le CCPPRB de vérifier les notes prises, trois CCPPRB ont refusé de donner l'ensemble de leurs résultats complets pour des raisons de confidentialité alors même que les résultats devaient être anonymisés. Les résultats de ces CCPPRB sont inclus dans l'étude.

Les autres points importants des résultats sont la différence des pratiques des CCPPRB quant à leurs fonctionnements, leurs archivages, en lien avec le manque relatif de moyens ou le défaut de professionnalisation. On peut par ailleurs se demander si tous ces dysfonctionnements ne sont pas liés au manque de clarté concernant le statut juridique des CCPPRB.

Le fait que 15 CCPPRB ne puissent apporter les résultats complets par manque de traçabilité montre l'urgence de mettre en place des procédures et également de donner des moyens aux CCPPRB. Pour ce faire, le projet de loi qui a pour but de transposer la directive européenne relative aux essais cliniques et qui vient d'être adopté en deuxième lecture par l'Assemblée Nationale^[2] dispose dans l'article L 1121-2 modifié que les conditions préalables à la réalisation de la recherche doivent être constamment maintenues, ce qui laisserait sous-entendre que les CCPPRB devraient assurer un travail de suivi. De plus, les CCPPRB doivent être informés des effets indésirables et doivent s'assurer que la personne qui participe à la recherche en est avertie et qu'elle confirme le maintien de son consentement à la recherche (article L 1123-10 modifié), ce qui sous-entend des mesures de traçabilité fiables.

La question des protocoles hors loi Huriet-Sérusclat, telle que nous l'avons analysée dans cet article, montre que les CCPPRB vont dans le sens de la définition adoptée par le projet de loi^[2] dans son article L 1121-1, à savoir l'exclusion du champ d'application de la loi des recherches où « *tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée* ». La question qui se pose avec l'adoption de cet article est dans l'adjectif « habituel ». En effet, l'observateur a pu constater que dans un centre où le nombre des protocoles hors loi Huriet-Sérusclat était le plus important, ceux-ci pouvaient comporter des gestes « invasifs » comme par exemple la mesure de la pression trans-oesophagienne par manométrie chez des enfants. Or, la justification des investigateurs qui demandaient, sans référence à des conférences de consensus, de les inscrire hors loi était que ces

examens étaient pratiqués de façon habituelle. Ceci conduit à craindre le risque qui naîtrait de l'instauration de précédents donnant des arguments pour faciliter la mise « hors loi » de protocoles. Il faudrait peut-être clarifier ultérieurement pour les médecins, par voie réglementaire, les références, par pathologie, qu'ils pourraient utiliser pour les mises « hors loi ».

Par ailleurs, on constate que les critères qui font qu'un dossier obtient un avis défavorable sont d'ordre scientifique et concernent principalement des problèmes dans la méthodologie. Or, il y a des définitions différentes des missions des CCPPRB. Dans leur intitulé même, ils ne sont ni comités scientifiques ni comités éthiques mais comme le remarque Jean-Paul Démarez^[8] ce sont des comités de protection des personnes. D'autre part, comme le montrent autant Yves Gaudemet^[9] que Laurent Houdart,^[10] il ne s'agirait que de comités administratifs ayant pour objet d'examiner si tous les éléments du dossier sont en rapport avec la protection des personnes. C'est ce que rappelle aussi récemment le Ministre de la Santé dans des débats à l'Assemblée Nationale le 9 octobre 2003 lors de la discussion de la loi de Santé Publique qui transpose la directive européenne 2001/20/EC relative aux essais cliniques des médicaments à usage humain :^[11] « *Les CCPPRB sont-ils des comités scientifiques ? Ont-ils une valeur éthique ? J'avais précisément examiné ces questions en 1994, au moment de la révision des lois de bioéthique. Je crois pouvoir dire qu'il y a dérive car les CCPPRB n'ont aucune compétence éthique ni scientifique. Ils avaient été créés pour vérifier que la loi de 1988 était bien respectée. Une telle disposition est d'ailleurs assez souvent adoptée : lorsqu'une loi définit des procédures, elle désigne fréquemment une structure pour vérifier que ces procédures sont correctement suivies ; peu à peu, par l'usage, les CCPPRB ont élargi leurs compétences au domaine*

Tableau II. Type de protocole avec pourcentage rapporté aux 9611 dossiers analysés par les 19 CCPPRB (comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale) et aux pourcentages de répartition issus du rapport Huriet

	Avis défavorables	Protocoles perdus de vue	Amendements perdus de vue	Hors loi Huriet
Médicaments				
78 % des protocoles ; n = 7497 ^a	57 (0,76 %)	110 (1,47 %)	62 (0,82 %)	26 (0,35 %)
Dispositifs				
10 % des protocoles ; n = 961 ^a	6 (0,62 %)	48 (5 %)	13 (1,35 %)	35 (3,6 %)
Psychologiques				
12 % des protocoles ; n = 1153 ^a	5 (0,43 %)	8 (0,69 %)	2 (0,17 %)	20 (1,73 %)
Technique chirurgicale	0	7	0	0
Cosmétiques	0	2	0	0
Physiopathologie	13	49	8	123
Génétique	2	0	0	7
Total	103	224	85	211

a Pourcentages (%) de répartition des protocoles selon le rapport Huriet.^[7]

Tableau III. Raison des avis défavorables, des protocoles perdus de vue et des amendements perdus de vue

	Avis défavorables	Protocoles perdus de vue	Amendements perdus de vue
Administratifs	14	153	71
Existence d'un promoteur	7	30	2
Assurance présente et conforme	4	63	10
Présence de documents attestant de la compétence des investigateurs	3	25	43
Droits des protocoles absents	0	35	0
Nombre de centres à augmenter sans avoir fourni les autorisations de ces centres	0	0	16
Scientifiques	103	133	62
Prérequis	22	6	1
Méthodologie	58	71	39
Nombre de sujets	6	16	4
Critères inclusion et exclusion	8	40	5
Règles d'arrêt précoce	1	0	0
Intérêt thérapeutique	4	0	0
Intérêt scientifique	4	0	0
Augmenter la durée de l'étude	0	0	8
Refaire un protocole	0	0	5
Ethiques	71	211	36
Lettre d'information	11	94	27
Consentement	12	55	0
Bénéfice/risque > 1	21	12	7
Qualification appropriée avec ou sans bénéfice individuel direct	6	8	0
Adéquation des moyens	13	34	0
Sécurité des produits	8	8	2

de l'éthique, voire au domaine scientifique ; or je crois qu'ils ne doivent pas être des comités scientifiques : ils ne sont pas faits pour cela. Sur le plan éthique, ils peuvent naturellement donner leur point de vue, mais j'attire votre attention sur le fait qu'ils ont surtout pour mission de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires ».^[8] Or notre étude montre que les avis défavorables des CCPPRB sont motivés par des arguments principalement scientifiques, puis éthiques et, en tout dernier lieu seulement, administratifs. Ceci va dans le sens contraire d'un amendement corrigeant le texte élaboré par le Ministère et déposé lors du vote de l'Assemblée Nationale qui retirait de la mission des CCPPRB l'appréciation de la pertinence scientifique et notamment méthodologique.

Enfin, tous les critères, tels qu'ils sont présentés dans la grille, rentrent dans le cadre plus général de l'éthique de la recherche telle qu'elle a été discutée lors de la révision de la déclaration d'Helsinki.^[12,13] Car au-delà des classifications, il est important de souligner que le travail des CCPPRB ne se borne pas à donner un avis non motivé du fait que la loi est appliquée

ou non : cette étude montre que leurs avis sont argumentés, témoignant ainsi de discussions et de l'application d'une éthique de la recherche. Il est donc essentiel que ce travail soit valorisé, d'autant qu'il est, pour l'essentiel, bénévole.^[1]

Conclusion

Par l'adoption des protocoles de recherche et encore plus par l'émission des avis non favorables, les CCPPRB construisent une éthique de la recherche. Comme le montrent nos résultats, cette éthique dépend surtout des cultures et des appréciations scientifiques des membres qui les composent dans chaque région. Il ne se concevrait pas d'ailleurs d'avis émis sans que la pertinence des problématiques scientifiques ait été appréciée et que les investigateurs et les promoteurs aient été jugés compétents au plan scientifique. L'intérêt de cet article nous paraît enfin être de globaliser ces avis non favorables au niveau national pour tenter d'approcher les fonctionnements internes des CCPPRB et d'en

tirer en conséquence des réflexions éthiques sur les pratiques de recherche.

Remerciements

Cette étude a été soutenue financièrement par le Ministère de la Santé dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC 98-115).

Nous remercions les CCPPRB participants : CCPPRB Aulnay-sous-Bois (Président : Dr Herman), CCPPRB Bichat Claude Bernard (Président : Dr Gruat), CCPPRB Brest (Président : Dr Guedes), CCPPRB Champagne Ardennes (Président : Dr Fessard), CCPPRB Cochin (Président : Pr Dutilleux), CCPPRB Créteil Henri Mondor (Président : Pr Galactéros), CCPPRB Dijon (Président : Pr Bedenne), CCPPRB Kremlin-Bicêtre (Président : Pr Hayat), CCPPRB Lille (Président : Pr Hatron), CCPPRB Lyon B (Président : Dr Chappuis), CCPPRB Marseille 2 (Président : Dr Bouvenot), CCPPRB Hôtel-Dieu (Président : Dr Frijia), CCPPRB Necker (Président : Pr Hervé), CCPPRB Pitié-Salpêtrière (Président : Dr Aguetta), CCPPRB Rhône-Alpes Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard (Président : Dr Espinousse), CCPPRB Saint-Louis (Président : Dr Cussenot), CCPPRB Strasbourg 1 (Président : Pr Wolff), CCPPRB Toulouse 2 (Président : Dr Duguet), CCPPRB Tours (Président : Dr Bertrand), CCPPRB Versailles (Président : Dr Advenier).

Références

- Loi 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990, 91-73 du 18 janvier 1991, 92-1336 du 16 décembre 1992, 93-5 du 4 janvier 1993, 94-630 du 25 juillet 1994, n°2003-303 du 4 mars 2002, intégrée dans le Code de la santé publique aux articles L 1121-1 et suivants [online]. Available from URL: <http://www.senat.fr/rap/03-372/03-3729.html> [Accessed 2005 Feb 22]
- Projet de loi relatif à la politique de santé publique adopté par l'Assemblée Nationale en première lecture et modifié et adopté par le Sénat le 19 janvier 2004 puis modifié et adopté en deuxième lecture par l'Assemblée Nationale le 27 avril 2004. Available from URL: http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/2004-806/santpub.htm [Accessed 2004 Dec 17] et en version consolidée sur le réseau Rodin en éthique et Santé : www.inserm.fr/ethique, 2004
- Directive 2001/20/EC du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain. Journal officiel des communautés européennes L121 34-44, 1.5.2001 [online]. Available from URL: http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/loi_huriet/directive_europe.pdf [Accessed 2005 Feb 22]
- Fauriel I, Moutel G, François I, et al. Protection des personnes et recherche biomédicale en France : étude multicentrique de 10 CCPPRB. *Presse Med* 2003; 32: 1887-91
- World Medical Association Declaration of Health, Helsinki (1964). Declaration of Helsinki: ethical principles for research involving human subjects [online]. Available from URL: http://www.rotrf.org/information/Helsinki_declaration.pdf [Accessed 2005 Feb 22]
- Avis n°2 du CCNE (Comité Consultatif National d'Éthique) sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions ; 1984 Oct 9 [online]. Available from URL: www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm [Accessed 2005 Mar 21]
- Huriet C. Rapport d'information N°267, Sénat, fait au nom de la Commission des Affaires Sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ; 2001 [online]. Available from URL: www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html [Accessed 2005 Mar 21]
- Demarez J-P. Les comités de protection. *La lettre du pharmacologue* 1991; 7 (5): 230-5
- Gaudemet Y. Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). *Le bilan juridique. La semaine juridique (JCP)* 1993; 8: 89-93
- Houdart L. Loi Huriet-Sérusclat : les nouvelles modifications apportées par la loi du 25 juillet 1994. *JuriSanté actualités* 1994; 8: 4-11
- 2^{ème} séance du 9 octobre 2003, débats. L'Assemblée Nationale [online]. Available from URL: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/cr/2003-2004/20040012.asp#PG14> [Accessed 2004 Dec 17]
- Ethique de la recherche et éthique clinique. In : Hervé C eds. *Dialogue : un demi-siècle d'éthique institutionnelle. Ethique de la recherche et éthique clinique*. Paris : L'Harmattan, 1998: 22-38
- Doucet H. L'éthique de la recherche. *Guide pour le chercheur en sciences de la santé*. Québec : Les Presses de l'Université de Montréal, 2002

Correspondance et offprints : *Christian Hervé*, Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Institut International de Recherche en Bioéthique (IIREB), Faculté de Médecine Necker, 156 rue de Vaugirard, 75015 Paris, France.
E-mail : herve@necker.fr

11. Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

European Journal of Medical Genetics 49 (2006) 159–167

EUROPEAN JOURNAL
OF
MEDICAL GENETICS

www.elsevier.com/locate/ejmg

Evaluation of biobank constitution and use: multicentre analysis in France and propositions for formalising the activities of research ethics committees

Sandrine de Montgolfier, Grégoire Moutel *, Nathalie Duchange,
Ingrid Callies, Lama Sharara, Catherine Beaumont,
Josué Feingold, Christian Hervé

*Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale et institut international de recherche en éthique
biomédicale (IIREB), faculté de médecine de Paris-5, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France*

Available online 13 March 2005

www.Inserm.fr/ethique

Abstract

Biobanks are collections of biological material and related files gathered and stored for clinical or research purposes. Here, we investigated the questions raised during the evaluation of biobanks by biomedical Research Ethics Committees (RECs), particularly in the context of genetic research. We sent a questionnaire to all RECs in France to survey their concerns and the ethical criteria used when evaluating research involving the storage of biological samples. Most of the RECs think that they should be consulted to evaluate the constitution of biobanks. The proportion of RECs of this opinion depended on whether the biobank is being constituted in the absence of an associated research project (initially created for clinical purposes or for undefined research) (14/28), whether the biobank is being constituted for research use (21/28) or whether an existing research biobank is being re-used (19/28). Views diverged concerning the way ethics principles are applied, showing that REC evaluations of biobanks might be formalised at each of the following steps: constitution, use and re-use. In this paper, we suggest concrete elements that could be integrated into the application of the new French law concerning the protection of the human beings participating in research as well as into international recommendations.

© 2005 Elsevier SAS. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +33 1 42 86 41 35; fax: +33 1 42 86 41 33.

E-mail address: moutel@necker.fr (G. Moutel).

1769-7212/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ejmg.2004.12.002

1. Introduction

Historical grounds, together with the development of biomedical research involving humans, led to the institution of Ethics Committees. These committees were officially created in 1975 in the Helsinki Declaration [29].

In France, a law passed in 1988 [13] led to the constitution of research ethics committees (RECs) for the protection of persons participating in biomedical research. There are now 48 such committees, each serving a defined geographical area. These committees are independent in their selection of members and in their finances. Members are drawn from groups representative of medical research, medical practitioners, universities, various major disciplines, and law. The recommendations formulated by the committees are transmitted to the Ministry of Health, which can independently review an opinion when judged necessary [13,14]. The role of the committees, as defined by law, is to evaluate the validity of research, particularly as concerns: the protection of participants, informed consent of participants, methods of obtaining consent, financial compensation, general relevance of the project and whether the available means and the qualifications of the investigators involved are appropriate to meet the aims.

All biomedical research must be approved by an REC. It is not clear whether the evaluation of biobanks is part of the mission of the RECs and if so, in what way. A biobank can be defined as a group of biological samples (or biological by-products) that may consist of solid tissues, blood, saliva, or any other tissue or fluid containing nucleated cells. The biological samples are associated with files, often computerised, that may include the origin of the donors, clinical data and biological data [4,6,11]. These data may be identified, identifiable, directly anonymous or anonymised [18]. The way in which the files are handled differs according to the type of research. The term “biobank” covers all of the activities concerning the management of human biological samples and files including their transfer and access.

Following the development of biobanks, French official reports suggested that RECs should evaluate the constitution and storage of biological samples. In 1994, the Louisot Report [22] stated that “...the constitution of the collection...requires the opinion of the REC” and in 1998, the report of the French National Consultative Ethics Committee (CCNE) stated that “...this agreement will take into account measures involved in the collection, storage and abusive use (such as use in the context of employment, insurance...) of samples and any information concerning them” [5].

A number of studies have highlighted the ethical and legal issues raised by the constitution of biobanks, including the organisational and medical responsibilities [3,8–10,23,24]. We have previously evaluated [4,27] how the French RECs feel they are and should be involved in the constitution and use of biobanks, which ethical rules they believe are essential for the protection of persons and to what extent this is integrated into current practice. The aim of the present study was to identify current difficulties in the functioning of the committees. We used a questionnaire to examine whether the RECs consider that the

constitution of a biobank requires their approval. Twenty-five of the 28 RECs that answered think that they should be consulted for the constitution of biobanks, but in practice, only 18 conduct such evaluations. The RECs believe that they should, and do, consider the content of the consent form, the information given to participants and confidentiality. Interestingly, elements such as uses of a biobank, its fate at the end of the study and the ways in which research results are communicated to participants are not evaluated although RECs think that they should be.

The goal of the present study is to define the roles and means of the RECs in the evaluation of biobanks. Our results focus first on the way RECs evaluate different types of biobank in the context of human genetics research, and second, on proposals that can be made to formalise these evaluations.

2. Methods

Data were collected from the questionnaire between 2001 and 2002 and analysed in 2003. We used a questionnaire with open and closed questions that had been validated by a multidisciplinary team working in the Laboratory of Medical Ethics at the Paris 5 Faculty of Medicine (see Table 1). It was approved by the national REC conference chairman and by six previous REC members. A letter was sent with the questionnaire to explain the aims of the study, the definition used for biobanks, references to French recommendations [5,22] and laws relevant to the study. The questionnaire was sent with a stamped self-addressed

Table 1
Summary of the 28 answers to the questionnaire

	Yes	No	No answered
1/Do you think that RECs should be consulted to give an opinion on			
- The constitution of a biobank without an associated research project at the origin	14	9	5
- The constitution of a biobank with an associated research project	21	2	5
- The re-use of a biobank already being used in a research project	19	4	5
o For a similar study	12	4	12
o For a different type of study	12	4	12
2/Official reports have suggested that ethic committees should play specific roles in the evaluation of biobanks? Do you feel concerned? Comment.	15	3	10
3/Do you know how many files you have treated concerning the constitution or use of a biobank?	14	8	6
4/If yes, what percentage of the total number of files treated do these files represent?	(1)		
5/Do you think that, in your geographical region, biobanks are being used without prior consultation by RECs?	14	4	10
6/Have you ever dealt with files concerning the constitution of a biobank without an associated research project (for example, gathering of existing biological samples)?	3	23	2
7/If yes, do the RECs consider themselves competent to analyse this type of file? Comment.	(1)		
8/Would you agree to take part in a study to analyse the files that your REC handled concerning the constitution or use of a biobank?	25	0	3

(1) These questions could not be treated quantitatively and are considered in the text.

envelope to the president of each of the 48 French RECs. Replies to the closed questions were analysed using Excel software. For open questions, the content of the text was analysed by the research team with expertise in genetics and bioethics to extract relevant citations highlighting the issues addressed here. The proposals concerning the evaluation of biobanks by RECs were compiled by using the replies to open questions, discussions with experts (CCPPRB members, CCNE members, research team members, institutional members), our expertise in the field [2,4,9,21,27] and by analysing international literature (publications, reports and proposals).

3. Results

3.1. Questionnaire survey

Twenty-eight of the 48 RECs (58.3%) completed the questionnaire. This response rate is similar to those obtained in similar studies [15,26]. This rate indicates that many RECs are concerned and want to contribute to the evaluation of practices.

Question 1 asked whether the RECs should be consulted prior to the constitution of biobanks. The RECs were almost unanimous (21/28) in answering that they should be consulted for the constitution of any biobank as part of a defined research project. Most of them (19/28) believe that an REC should be consulted for every new research project using samples from an existing research biobank either for a similar study or for a different type of study. Opinions were divided (14/28) concerning the constitution of biobanks without an associated research project at the origin.

Question 2 asked whether the RECs feel a special responsibility concerning their mission in the evaluation of biobanks. Two contrasting attitudes were expressed:

- The strict limitation of the competences of the RECs as stated by the law, the main argument being that the multiplication of opinions leads to increased inertia.
- An extended view, which recommends that this field of research should be part of the REC's field of competence and responsibility despite their current lack of resources (time and human resources).

The following questions dealt with cases the RECs encountered in practice.

To question 3, 14 of the 28 RECs replied that they knew precisely how many files they had handled involving the constitution and use of a biobank.

In question 4, only 7 of these 14 RECs reported the percentage of files handled that concerned biobanks (between 5% and 10%). The percentage has not changed over the last 3 years. Three members of REC spontaneously reported that some biomedical research projects involve biobanks that are not visible in the project proposals presented to the RECs. For example, clinical projects can include sampling and storage activities that are not explicitly called a biobank by the investigators.

Answers to question 5 show that 14 of the 28 RECs believed that biobanks are being used in their geographical region without their prior evaluation.

Question 6 asked whether the RECs have dealt with files concerning the constitution of biobanks without an associated research project. This seems to be a rare event.

In response to question 7, the three RECs concerned explained that they did not feel competent to evaluate this kind of biobank, but that they had a role in helping the investigators to handle ethical issues.

To question 8, 25 of the 28 RECs replied that they would agree to participate in a study aiming to analyse the files they handle concerning the constitution or the use of biobanks. This shows their interest in evaluating their own practices.

3.2. Proposals

On the basis of the literature [1,3,5,7,10–12,18–20,25] and our results [4,9,21,27], we conclude that it is necessary to formalise the role of the committees in this field (Fig. 1). The life of a biobank can be broken down into four stages: (1) constitution, (2) storage, (3) first use and (4) fate, including (4a) destruction or anonymisation, (4b) distant use and (4c) delocalisation to an organisation specialised in the conservation, transfer and supply of biobanks.

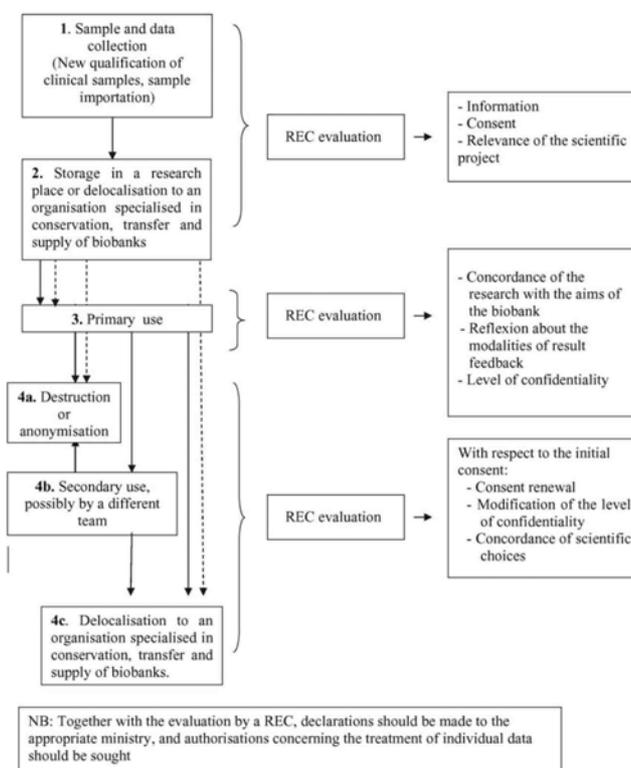


Fig. 1. Steps in the constitution and use of a biobank requiring REC evaluation under the criteria listed.

Three main situations should be considered by RECs for evaluation:

- the constitution of any biobank: samples collected for biomedical research, requalified clinical samples (for example blood samples collected for medical care purposes re-used for research) and samples collected from different geographical areas (national or international), whether from private or public institutions for their own research programme or for any activity involving the conservation, transfer and supply of biobanks.
- the setting up of any research protocol (primary or secondary use) involving use of a pre-existing biobank. In a number of cases, the constitution of the biobank and the setting up of the research project will be associated in the evaluation by the REC.
- any event affecting the biobank (transfer, destruction, anonymisation).

To simplify the evaluation procedures, two different REC evaluation procedures could be organised: an initial procedure at the constitution of the biobank whether or not this is associated with a research project, and a simplified procedure (follow-up) for all other cases.

At the constitution step, three fundamental points should be evaluated:

- the information given to the donor;
- the modalities for consent before sample collection;
- the relevance of the scientific research requiring the creation of the biobank.

To define more precisely the analysis of these points, the following elements should be considered from now on: time given to the participant between information and consent, possibility to withdraw from the study at any time, estimated duration of storage, level of confidentiality for personal data, choice of the population studied in the context of the relevance of the scientific project (to avoid unnecessary inclusion of high-risk populations and to optimise existing biobanks) and fate of a biobank.

Whenever a biobank is used or re-used, the following series of items should be evaluated:

- Concordance with the initial consent: new orientation of scientific choices, geographical transfer, modification of the level of confidentiality. If these conditions are not fulfilled, the REC should propose to seek new consent or to make the samples anonymous.
- Result feedback: in all cases, global result feedback to the participants should be considered, as should the modalities by which this could be achieved. The RECs could play a role in evaluating how the research team addresses these questions and their practical application.
- Level of confidentiality: a modification may be required in some cases e.g., for a new study distinct from the first scientific project. Anonymisation of the samples will prevent any further data from being added to the biobank and the possibility of individual feedback. The role of the REC could be to evaluate the pertinence of such choices by considering the initial information and consent as well as the obstacles to obtaining new consent relevant to the new project.

4. Discussion

Our findings indicate that the RECs generally feel that their opinion is necessary for the constitution of biobanks, particularly DNA banks, and that they have a particular respon-

sibility regarding the re-use of existing samples [27]. Unlike classical therapeutic trials, new biomedical activities are not necessarily evaluated by an REC. This was the case for ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), which was not subject to any control by RECs [26]. Therefore, it may be necessary to define how the use of tools such as DNA biobanks in new practices may be potentially harmful to the individual to ensure appropriate means of protection.

Our results show that there is a difference between the activity of RECs in practice and the way they consider their role. This could be explained by the existence of different situations related to the constitution and use of biobanks, and by a lack of regulations adapted to each case.

According to a report published in 2001 and to our results [15], it appears that the RECs are not always consulted for the constitution of biobanks, particularly when no research project is associated. Nevertheless, on the basis of our results, we consider that ethical evaluation is essential to ensure that samples and associated data are collected, stored and used correctly, that they remain confidential and that their fate at the end of the study is traced [21]. Accordingly, recent international propositions recommended the evaluation of biobanks by RECs. The European Society of Human Genetics stated that “when it [DNA banking] is for research use, ethical committee oversight is required” [11]. In the International Declaration on Human Genetic Data, the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation (UNESCO) also proposed that “Ethics committees at institutional or local levels should be consulted as regard to collections in their application to specific research projects” [28]. Finally, the revised French bioethics laws published in August 2004 specify that RECs must be consulted every time a biobank is constituted or re-used for a purpose different from that covered by the initial consent [14,17]. This law also specifies that RECs must evaluate the way ethical principles are applied in practice by considering: “the quality of the information given to the participants, the methods for collecting consent, and the ethical and scientific relevance of the project”. Therefore, this law proposes that the committees give an opinion at each essential phase of the life of a biobank: constitution, primary use, and re-use with novel scientific finalities. This can be considered as a major breakthrough in the field of biobanks. Rules and guidelines to assist the practical setting up of the general principles written in the law must now be established by taking into consideration results from studies like this one. For example, such recommendations should allow clearer and more concrete definition of concepts from the law such as quality of information [16]. We feel that it is essential to ensure that all ethical issues concerning biobanks are considered

In conclusion, our results and proposals might contribute towards the development of national and international guidelines [21]. If they are to be effective, these guidelines must be adapted to the practical reality of routine use. If based upon international grounds, the guidelines would allow a better view of the functioning of these precious tools for the development of scientific and medical knowledge.

Acknowledgements

We would like to thank all the members of the French RECs who took the time to answer the questionnaire. We thank members of the Genopole of Evry, of the Inserm and ANRS Institutions, of the CCNE and of the French Ministry of Research for helpful discussions.

References

- [1] L.M. Beskow, W. Burke, J.F. Merz, et al., Informed consent for population-based research involving genetics, *JAMA* 286 (18) (2001) 2315–2321.
- [2] I. Callies, S. de Montgolfier, G. Moutel, C. Hervé, Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche, *Droit Déontologie et soins* 4 (2) (2004) 148–164.
- [3] A. Cambon-Thomsen, Biological sample banks: ethical and legal aspects. General Introduction, *Rev. Epidemiol. Santé Publ.* 51 (2003) 99.
- [4] S. Cazé-de Montgolfier, Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre de recherches en génétique : état des lieux historique, éthique et juridique. Analyse des pratiques au sein des biothèques, Thèse d'éthique médicale et biologique, Paris-V. 2002, www.inserm.fr/ethique.
- [5] CCNE, Opinion N°60. Re-examination of the law on bioethics. France: Comité Consultatif National d'Éthique, 1998: www.cene-ethique.fr.
- [6] CCNE, Opinion N°77. Ethical issues raised by collections of biological material and associated information data: "biobanks", biolibraries, 2003: www.cene-ethique.fr.
- [7] C. Directive, 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, *Official Journal L* 281 (1995) 31–50.
- [8] A. Charru, P. Janiaud, Cahier des charges pour les banques d'ADN, de cellules et de tissus à usage de recherche et de diagnostic, AP-HP/INSERM, 1996.
- [9] S. de Montgolfier, G. Moutel, N. Duchange, I. Theodorou, C. Herve, C. Lepout, et al., Ethical reflexions on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients, *Pharmacogenetics* 12 (9) (2002) 667–675.
- [10] M. Deschenes, G. Cardinal, B.M. Knoppers, K.C. Glass, Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'? *Clin. Genet.* 59 (4) (2001) 221–239.
- [11] European Society of Human Genetics, Recommendations of the European Society of Human Genetics. Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues, *Eur. J. Hum. Genet.* 11 (Suppl 2) (2003) S8–S10.
- [12] France, Law N°2004-801 of August 6th, 2004 on the processing of nominative data with the objective of research in the health field and amending law N°78-17 of 6 January, 1978 on informatics personal card-indexes and freedom. *Journal Officiel* 2004; 7 août 2004:14063. www.legifrance.gouv.fr.
- [13] France, Law N°88-1138 of December 20th, 1988 on the protection of persons accepting biomedical research (Huriet-Séruslat Law) revised July 25th, 1994, *Journal Officiel* 26 (1994) 10747–10749.
- [14] France, Law N°2004-806 of August 9th, 2004 on biomedical research, *Journal Officiel* 11 (2004) 14277.
- [15] France, Rapport du Sénat N°267 de C. Huriet sur le fonctionnement des REC. France, Sénat, 2001, www.senat.fr.
- [16] France, Law N°2002-303 of the 4th March, 2002 on patient rights and quality of health system. *Journal Officiel* 2002, 5 mars 2002:4118. www.legifrance.gouv.fr.
- [17] France, Law N°2004-800 of August 6th, 2004 on bioethics, *Journal Officiel* du 7 (août 2004) 14140.
- [18] B. Godard, J. Schmidtke, J.-J. Cassiman, S. Ayme, Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective, *Eur. J. Hum. Genet.* 11 (Suppl 2) (2003) S88–S122.
- [19] I. Hirtzlin, C. Dubreuil, N. Préaubert, et al., An empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries, *Eur. J. Hum. Genet.* 11 (2003) 475–488.
- [20] B.M. Knoppers, Population genetics and benefit sharing, *Community Genet.* 3 (4) (2001) 212–214.
- [21] N. Le Roux, S. de Montgolfier, J.-H. di Donato, L. Boccon-Gibod, P. Teillac, C. Hervé, P. Berthon, Collections of human biological resources for research purposes: from regulations to the need of a guide of good practices, *Rev. Med. Interne* 24 (2003) 803–814.
- [22] P. Louisot, Rapport sur la protection intellectuelle des résultats de recherche sur le génome humain et les banques de cellules et de données sur l'ADN, in: *Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologies*, Edition Législatives. Paris, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, 1994, pp. 9692–9695.
- [23] J.E. McEwen, P.R. Reilly, A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking, *Am. J. Hum. Genet.* 56 (6) (1995) 1477–1486.

- [24] J. Merz, D. Leonard, E. Miller, IRB review and consent in human tissue research, *Science* 283 (1999) 1647–1648.
- [25] A.L. Morin, Consentement et recherche génétique: le cas des collections d'ADN, *Droit et économie* 89 (2001) 40–57.
- [26] G. Moutel, N. Leroux, C. Herve, Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection, *Lancet* 351 (9109) (1998) 1121–1123.
- [27] G. Moutel, S. de Montgolfier, N. Duchange, et al., Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France, *Pharmacogenetics* 14 (2004) 195–198.
- [28] UNESCO, in: International declaration on human genetic data adopted on 16 October 2003 by the 32nd session of the General Conference of UNESCO, 2003.
- [29] WMA, Helsinki declaration, Tokyo 1975, www.wma.net.

**12. La constitution et l'utilisation de collections
d'échantillons biologiques humains dans un but scientifique :
présentation et questionnements**

LA CONSTITUTION ET L'UTILISATION DE COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS DANS UN BUT SCIENTIFIQUE : PRÉSENTATION ET QUESTIONNEMENTS ¹

Ingrid CALLIES

Laboratoire d'Éthique Médicale,
de Droit de la Santé et de Santé Publique
de la Faculté de médecine de l'Université Paris V,
Institut International de Recherche en Éthique Biomédicale (IIREB)

Mots-clés. – Collections ; bioéthique ; éthique ; droit.

Résumé. – *Le but de cette étude est de présenter les modifications récentes opérées en droit français en ce qui concerne la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains dans un but scientifique et de soulever les questions laissées en suspens par les modifications législatives.*

INTRODUCTION

La loi relative à la bioéthique, loi n° 2004-800 du 6 août 2004, est venue modifier en profondeur les dispositions du droit français applicables à la constitution et à l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains. De manière parallèle, la loi relative à la politique de santé publique, loi n° 2004-806 du 9 août 2004, est venue notamment modifier le cadre législatif français applicable aux recherches biomédicales sur l'être humain dit cadre Huriot-Sérusclat.

Ces deux textes ont, en particulier, modifié en profondeur le Code de la santé publique et doivent être lus par les praticiens dans ce cadre unifié afin de leur permettre de comprendre la démarche à adopter si ceux-ci souhaitent constituer puis utiliser une collection d'échantillons biologiques humains. Ces dispositions législatives vont être complétées très prochainement par des décrets, pris par l'exécutif. Ces décrets viendront préciser des points essentiels qui, comme nous le verrons, restent encore en suspens.

1. Etude réalisée avec le soutien du GIP Genopole d'Evry.

En outre, nous souhaitons rappeler que la loi Informatique et Libertés a également été modifiée en août 2004, par une loi n° 2004-801 du 6 août. Il est essentiel pour les praticiens de ne pas oublier l'existence de cette loi, qui s'applique dès lors qu'il y a collecte de données personnelles.

Le but de cette étude n'est pas de réaliser un état des lieux sur l'origine des échantillons prélevés et sur les règles applicables à l'obtention de ces échantillons, qui sont exposés dans d'autres travaux (I. Callies, S. de Montgolfier, G. Moutel, C. Hervé, Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche, Droit, déontologie et soin, Juin 2004, vol. 4, n°2, 148-164).

Nous indiquons en outre que nous n'étudions pas ici la question de la constitution des collections en vue de leur cession.

Nous allons commencer par rappeler brièvement la nouvelle définition des collections d'échantillons biologiques humains, avant de décrire le cadre juridique qui leur est applicable et les questions en suspens.

I. – LA NOUVELLE DÉFINITION DES COLLECTIONS DONNÉES PAR L'ARTICLE L. 1243-3 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

© Les Études Hospitalières

L'ancien article L. 1131-4 du Code de la santé publique (CSP) donnait une définition des collections limitée au cadre des recherches en génétique. La loi de bioéthique de 2004 a étendu cette définition à un cadre beaucoup plus large (voir Annexe). Ainsi *«Les termes «collections d'échantillons biologiques humains» désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements»*.

On comprend, à la lecture de cette définition, qu'une collection est constituée quasiment dès lors que des échantillons biologiques d'origine humaine sont réunis à des fins scientifiques.

Il faut préciser en outre que les obligations déclaratives, que nous détaillerons au chapitre II., s'appliquent à *«tout organisme qui (...), pour les besoins de ses propres programmes de recherche»* souhaite *«assurer la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés»*. Le texte de loi précise spécifiquement que ces activités incluent la constitution et l'utilisation de collections.

II. – LE CADRE APPLICABLE À LA CONSTITUTION D'UNE COLLECTION

A. – Les obligations déclaratives

Dès lors qu'un organisme de recherche souhaite assurer la conservation, la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain, ce qui inclut la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains, il est soumis à certaines obligations.

Tout d'abord, l'organisme de recherche doit déclarer ces activités de manière préalable. Cette déclaration i) est faite au Ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale d'hospitalisation territorialement compétent si l'organisme est un établissement de santé et ii) un avis préalable est demandé au comité de protection des personnes. Ce comité a pour mission spécifique « d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet ».

B. – Les pouvoirs des autorités

Les déclarations détaillées dans le point A. permettent à l'organisme de recherche d'exercer les activités visées. Ainsi, l'organisme n'a pas à attendre d'autorisation formelle. Cependant, le ministre chargé de la recherche et le cas échéant, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation peuvent s'opposer à l'exercice des activités déclarées. Le délai dans lequel cette opposition pourra avoir lieu sera fixé par voie réglementaire.

Cette opposition peut être motivée par des considérations liées à la sécurité ou liées au domaine de l'avis rendu par le comité de protection des personnes.

En outre, ces autorités peuvent à tout moment suspendre ou interdire les activités si celles-ci ne répondaient plus aux exigences requises.

De manière assez surprenante, il est prévu que préalablement à la décision, qu'il s'agisse d'opposition, de suspension ou d'interdiction, le ministre de la recherche recueille uniquement l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu par la loi Informatique et Libertés. Il n'est en revanche pas prévu que le comité de protection des personnes soit consulté, alors même qu'il n'intervient pas après le premier stade. Il n'aura donc pas à évaluer l'évolution des éléments entrant dans sa mission à l'origine.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, quant à elle, est informée des activités de conservation ou de préparation à des fins scientifiques de tissus et cellules du corps humain lorsque celles-ci sont réalisées sur le même site que des activités de même nature exercées à des fins thérapeutiques. Dans ce cas, elle peut demander la suspension ou l'interdiction des activités et celle-ci est de droit si elle est demandée pour des raisons de sécurité sanitaire.

III. – LES QUESTIONS EN SUSPENS

A ce stade, plusieurs questions se posent.

Tout d'abord, l'organisme qui souhaite effectuer des activités impliquant des échantillons biologiques humains doit procéder à ces déclarations de manière générale. Mais doit-il également accomplir ces obligations déclaratives pour chaque projet de recherche, et plus particulièrement pour chaque constitution de collection ? Ceci semble sous-entendu à la lecture de la mission du comité de protection des personnes. En outre, les chercheurs le savent bien, les modalités d'obtention des échantillons et donc d'information des participants et de recueil du consentement varient largement en fonction du contexte de recherche. En effet, ces échantillons sont le plus souvent obtenus dans le cadre de partenariats entre équipes médicales et équipes de recherche et diffèrent selon l'équipe médicale, la pathologie ou les autres variables. Mais si on peut comprendre la mission du comité par rapport à un projet de recherche particulier, il nous semble plus difficile d'appréhender cette mission au regard d'une déclaration préalable à l'exercice général d'une activité de conservation et de préparation d'échantillons biologiques humains.

© Les Études Hospitalières

Ensuite, toujours en ce qui concerne la mission du comité de protection des personnes, nous avons vu que celle-ci inclut l'évaluation des modalités de recueil du consentement. Or, les dispositions législatives applicables à la réutilisation à une fin scientifique d'échantillons prélevés à une fin primaire différente (médicale ou scientifique) ne prévoient pas systématiquement le recueil du consentement des participants. Il est ainsi prévu dans certains cas qu'une information alliée à une non-opposition des participants puisse suffire à l'utilisation de leurs échantillons.

Devons-nous comprendre que l'article L. 1243-3 institue l'obligation de recueil du consentement des personnes dès lors qu'un projet prévoit la conservation et la préparation des échantillons humains ? Ceci nous semble impossible.

Par ailleurs, toujours en ce qui concerne la mission du comité de protection des personnes, celle-ci inclut l'évaluation de la pertinence éthique et scientifique du projet. Ceci peut paraître étonnant, alors même que Jean-François Mattéi, ministre de la Santé, avait déclaré lors du débat sur la loi relative à la politique de santé publique, que le rôle des comités était de vérifier que la loi est respectée et qu'ils n'avaient aucune compétence éthique, ni scientifique (Assemblée Nationale, deuxième séance du 9 octobre 2003 : « *Encore une fois se trouve posée la question du rôle des CCPPRB : sont-ils des comités d'éthique ? Des comités scientifiques ? Or, nous assistons à une dérive. J'ai bien examiné la question en 1994 à propos de la loi bioéthique. Ces comités n'ont aucune compétence éthique, ni scientifique : ils ont pour objet de vérifier que la loi de 1988 est respectée. Mais peu à peu, par l'usage, ils ont pris des compétences dans le domaine éthique, et parfois même scientifique. A*

mes yeux, ce ne sont pas des comités scientifiques ; sur le plan éthique, ils peuvent donner leur point de vue ; mais ils sont surtout là pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires »).

Enfin, le texte prévoit une dérogation. En effet « *par dérogation aux alinéas précédents* », il s'agit du cadre que nous venons d'exposer, « *les activités visées au premier alinéa* », il s'agit des activités de préparation et de conservation, « *sont régies par les dispositions du titre II du livre Ier de la présente partie* », c'est le cadre dit Huriet-Sérusclat tel que modifié, « *lorsqu'elles sont mises en œuvre dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale au sens de l'article L. 1121-1* ». Ceci signifierait que les obligations déclaratives que nous venons d'exposer ne sont pas applicables à l'organisme de recherche qui souhaite assurer des activités de conservation et de préparation d'échantillons biologiques humains lorsque ces activités sont réalisées dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale au sens du CSP. Le cadre applicable alors étant celui dit Huriet-Sérusclat modifié, qui comporte un investigateur, un promoteur, une assurance obligatoire, des modalités particulières de recueil du consentement, etc...

Ceci est compréhensible d'autant plus qu'il est toujours difficile de cumuler l'application de différentes dispositions. Toutefois, nous espérons que cette dérogation ne nuira pas à la réalisation d'un état des lieux des collections que le législateur souhaitait voir réaliser. Par ailleurs, un comité de protection des personnes a récemment demandé à un promoteur, dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale, l'application du régime déclaratif. Dans ce cas, est-ce au promoteur ou aux investigateurs d'effectuer les déclarations ?

L'alinéa instaurant cette dérogation pose en outre une question sous-jacente, qui se pose à la lecture des dispositions applicables spécifiquement aux recherches biomédicales sur l'être humain. A partir de quand la constitution et/ou l'utilisation d'une collection constitue-t-elle une recherche biomédicale sur l'être humain entrant dans le cadre Huriet-Sérusclat modifié ?

Nous espérons vivement que les décrets apporteront des précisions quant à ces points qui restent à éclaircir.

ANNEXE

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Article L. 1243-3

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004, loi n° 2004-806 du 9 août 2004)

« Tout organisme qui en a fait la déclaration préalable auprès du ministre chargé de la recherche peut, pour les besoins de ses propres programmes de recherche, assurer la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dé-

rivés. Ces activités incluent la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est faite conjointement au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent.

Les termes «collections d'échantillons biologiques humains» désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.

Les organismes mentionnés au premier alinéa soumettent leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un comité, défini au chapitre III du titre II du livre Ier de la présente partie, qui a pour mission d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet. La déclaration est adressée au ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent, concomitamment à la soumission pour avis au comité. L'avis de ce dernier leur est transmis sans délai.

© Les Études Hospitalières

Le ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent peuvent s'opposer, dans un délai fixé par voie réglementaire, à l'exercice des activités ainsi déclarées si les conditions d'approvisionnement, de conservation et d'utilisation des tissus et cellules issus du corps humain ne présentent pas les garanties suffisantes pour assurer le respect soit des dispositions du titre Ier du présent livre, soit des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site, soit des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement. Ils peuvent également s'opposer à l'exercice des activités ainsi déclarées au regard de la qualité de l'information des participants, des modalités de recueil du consentement et de la pertinence éthique et scientifique du projet.

Le ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent peuvent à tout moment suspendre ou interdire les activités qui ne répondent plus à ces exigences.

Préalablement à la décision d'opposition, de suspension ou d'interdiction, le ministre chargé de la recherche recueille l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Par dérogation aux alinéas précédents, les activités visées au premier alinéa sont régies par les dispositions du titre II du livre Ier de la présente partie, lorsqu'elles sont mises en oeuvre dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale au sens de l'article L. 1121-1.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est informée des activités de conservation ou de préparation à des fins scientifiques de tissus et cellules du corps humain réalisées sur le même site que des activités de même nature exercées à des fins thérapeutiques. Dans ce cas, la suspension ou l'interdiction de l'exercice des activités déclarées est de droit quand elle est demandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour des raisons de sécurité sanitaire.

Les organismes mentionnés au premier alinéa ne peuvent céder les tissus et cellules du corps humain qu'ils conservent ou préparent qu'à un autre établissement ou organisme qui a lui-même déclaré des activités similaires.»

13. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale : nouvelles obligations et interrogations en France



Article paru dans La Presse Médicale, 2003 Jun 7;32(20):917-8.

Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale : nouvelles obligations et interrogations en France

Ingrid Callies, Grégoire Moutel, Nathalie Duchange, Lama Sharara, Christian Hervé

Laboratoire d’Ethique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker –
156, rue de Vaugirard – www.inserm.fr/ethique, 75730 Paris cedex 15, France – Tél : +33(0)1
40 61 56 52

Auteur à qui doit être adressée la correspondance : Grégoire Moutel, Laboratoire d’Ethique
Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker – 156, rue de Vaugirard –
75730 Paris cedex 15, France – Tél : +33(0)1 40 61 56 52 – Fax : +33(0)1 40 61 55 88

Email : moutel.gregoire@wanadoo.fr

Introduction

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santéⁱ est venue modifier en profondeur le Code de la santé publique. Sur de nombreux points elle n'a fait qu'entériner l'état du droit antérieur, en particulier sur les grands principes relatifs au consentement alors que sur d'autres, elle est venue littéralement bouleverser les données. Ainsi, parmi les éléments novateurs, le libre accès au dossier médical, le dispositif dit « anti-Perruche » concernant la solidarité nationale de prise en charge des personnes handicapées et enfin, question qui fait l'objet de cette communication, le retour des résultats des recherches biomédicales.

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur cette dernière mesure et ses difficultés d'application, qui se font jour peu à peu.

Une nouvelle évolution des droits des participants à la recherche

Jusqu'à la loi du 4 mars 2002, le droit français et la pratique médicale comprenaient des règles relatives au consentement du participant à une recherche biomédicale et à son information préalablement à la réalisation de la recherche. Ces règles encadrent ce que l'on peut appeler le premier temps de la recherche, c'est-à-dire le temps préalable se situant avant que la personne ne se prête à la recherche. En effet, le titre du Code de la santé publique, créé à l'origine par la loi Huriot-Sérusclat, relatif aux « recherches biomédicales » comporte un chapitre traitant spécifiquement du consentement de la personne, qui dispose que « préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli ». Il existe donc une obligation légale d'information préalable du participant à la recherche. Il faut noter à ce sujet qu'en dehors de certaines informations obligatoires (objectif, méthodologie et durée de la recherche ; bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles ; avis du Comité Consultatif

de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ; le cas échéant, inscription dans le fichier national prévu à l'article L 1124-4 du Code de la santé publique), le contenu d'une information préalable à la mise en place de la recherche et concernant le retour des résultats n'avait pas été pensé par la loi.

La loi du 4 mars 2002 quant à elle est venue ajouter des dispositions relatives à ce que l'on peut appeler le troisième temps de la recherche. Celui-ci fait suite au déroulement de la recherche qui peut être considéré comme le second temps. Lors de ce troisième temps il existe des résultats de cette recherche, résultats qui peuvent être globaux ou individuels et par lesquels cette loi est venue indiquer qu'« à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche » (article 1122-1 du Code de la santé publique).

D'un point de vue médical il faut entendre par résultats globaux l'ensemble des résultats portant sur l'ensemble des participants anonymisés et non identifiants. La loi n'aborde pas explicitement la question du retour des résultats individuels qui, d'un point de vue médical, sont des résultats biologiques, cliniques et analytiques qui concernent l'individu de manière nominative.

La loi du 4 mars est également venue poser une obligation d'information a posteriori concernant le droit de toute personne à être informée de son état de santé (article L. 1111-2 du Code de la Santé publique) ce qui peut s'appliquer également au troisième temps de la recherche. La loi a notamment précisé : « lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations (...), des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver ».

Quelles conséquences pour la relation médecin-patient ?

Au sujet de cette obligation d'information a posteriori, la question qui se pose alors pour tous les professionnels de santé impliqués dans une recherche biomédicale est celle de savoir si le participant à une telle recherche doit être informé des résultats individuels découverts à l'occasion de celle-ci, ce qui amènerait de fait à ne pas communiquer que les résultats globaux. Ce point est éminemment novateur et interroge les médecins quant à l'évolution de leur pratique.

Cette obligation d'information est intégrée par la loi du 4 mars dans le livre du Code de la santé publique relatif à « la protection des personnes en matière de santé », dans le titre relatif aux « droits des personnes malades et des usagers du système de santé » et plus précisément encore dans le chapitre traitant de l' « information des usagers du système de santé et expression de leur volonté ».

La question qui se pose alors est celle de savoir si les dispositions relatives aux « recherches biomédicales » (qui se trouve dans le même livre du même code intitulé « protection des personnes en matière de santé ») viennent déroger aux dispositions relatives aux « droits des personnes malades et des usagers du système de santé » qui concernent également la pratique de soin. Une telle dérogation n'est pas indiquée et, en outre, le premier article du titre relatif aux « recherches biomédicales » vient préciser que « les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain (...) sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre » (article L 1121-1), lequel inclut donc spécifiquement les dispositions relatives aux « droits des personnes malades et des usagers du système de santé ». Le participant à une recherche biomédicale étant par ailleurs un usager du système de santé éventuellement malade, il doit donc bénéficier des dispositions protectrices des deux séries de textes.

Il semble donc que la disposition relative à l'obligation d'information a posteriori concernant le droit de toute personne à être informée de son état de santé puisse être interprétée comme bénéficiant également aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

Ces dispositions concernant la pratique médicale s'appliquent donc aujourd'hui à ce troisième temps de la recherche, incontestablement en ce qui concerne les résultats globaux, sachant qu'au vu de notre analyse il pourrait en être de même pour les résultats individuels.

Il nous semble permis de penser que le consentement de la personne se prêtant à une recherche biomédicale devrait dès lors inclure des informations concernant le retour des résultats aussi bien globaux qu'individuels de la recherche, afin que le premier temps de la recherche que constitue le consentement anticipe le troisième temps.

Si les dispositions du droit français traitent aujourd'hui de ce troisième temps de la recherche, il nous semble que la difficile question du moment, du contenu et des modalités de la communication des résultats à un participant n'a pas été envisagée alors même qu'il s'agit là de questions essentielles pour les cliniciens et pour les patientsⁱⁱⁱⁱ. Ainsi, la disposition relative aux résultats globaux de la recherche a été ajoutée sans réelle discussion^{iv} alors même qu'il s'agit là d'une question fondamentale à toute recherche biomédicale et à l'évolution de la relation médecin patient. La loi dispose qu'il faut communiquer les résultats globaux de la recherche sans préciser les modalités de cette communication et sans prendre en compte la question du comportement individuel des patients vis-à-vis de ces résultats globaux sachant que les patients vont chercher à se retrouver dans ces résultats et que l'incertitude qui en découle peut être anxiogène.

Au niveau des résultats individuels c'est le mélange du soin et de la recherche qui est en cause. Le soin et la recherche sont en pratique de plus en plus mêlés, révélant la nécessité d'un encadrement et de l'établissement de guides de bonnes pratiques. Le professionnel de santé qui va être confronté à la communication des résultats individuels est le plus souvent à la fois médecin traitant et médecin en charge du déroulement du protocole de recherche. La communication des résultats tant globaux qu'individuels pose en outre la question du respect

de l'individu à ne pas savoir^v qui renvoie à toute la difficulté de la nature de l'information à donner et de savoir comment celle-ci est comprise et perçue.

Conclusion

En pratique, il y a une réflexion à mener dans les services cliniques, en tenant compte du besoin des patients d'être conseillés et rassurés, sur l'opportunité de diffuser des résultats même globaux si ceux-ci peuvent être préjudiciables aux patients. Le bénéfice objectif de la communication de tout résultat global ou individuel doit donc toujours être l'interrogation première faite au cas par cas, en fonction du type de pathologie et du vécu de chaque patient. On peut se demander si le droit d'être informé de son état de santé sans restriction ainsi que le droit d'être informé des résultats globaux de la recherche ne peuvent pas être préjudiciables au patient. Il ne s'agit pas pour autant de ne pas considérer l'obligation d'un partenariat avec les patients. Il s'agit de faire preuve de prudence, de dégager des éléments issus d'un réel débat avec les professionnels de santé et les associations d'usagers et de malades afin d'envisager comment à l'avenir la loi pourrait mieux respecter les situations individuelles. La France doit aujourd'hui transposer avant le 1^{er} mai 2003 la directive européenne concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain^{vi}. Nous pensons donc qu'à cette occasion il est indispensable de mener une réflexion autour de la question du retour des résultats, aussi bien globaux qu'individuels, d'évaluer les pratiques et de consulter tous les partenaires de la recherche, afin d'adopter un texte législatif adapté aux pratiques.

ⁱ Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (J.O.R.F. n°54 du 5 mars 2002 page 4118).

ⁱⁱ De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N. et al., Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV infected patients ; *Pharmacogenetics* 2002, 12:667-675.

ⁱⁱⁱ Mann H., Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results ; *Lancet* 2002; 360: 406-08.

^{iv} Sénat, séance du 31 janvier 2002 : <http://www.senat.fr/seances/s200201/s20020131/sc20020131051.html>.

^v Unesco. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, 1997, article 5 c. www.unesco.org/ibc/fr/genome/projet/index.html.

^{vi} Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, JOCE n° L 121, 1er mai 2001.

14. Résultats d'essais de recherche biomédicale : réflexion éthique sur le quoi, comment et quand communiquer

RÉSULTATS D'ESSAIS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE : RÉFLEXION ÉTHIQUE SUR LE QUOI, COMMENT ET QUAND COMMUNIQUER

Grégoire MOUTEL*, Nathalie DUCHANGE*, Lama SHARARA*,
Sandrine de MONTGOLFIER*, Ingrid CALLIES*,
Catherine LEPORT** et Christian HERVÉ*

Depuis quelques années, les participants aux protocoles de recherche clinique aspirent à une plus grande participation au déroulement des recherches, notamment en sollicitant une information sur les résultats de celle-ci et ce, qu'ils soient volontaires sains ou malades^{1,2}. Ceci amène les cliniciens et les chercheurs à définir l'opportunité et les modalités de la diffusion de ces résultats et leur impact sur les personnes. En effet, si en première lecture, la demande des participants semble légitime, il n'en demeure pas moins que la communication de ces résultats ne doit pas se faire dans n'importe quelles conditions mais doit se dérouler selon des règles éthiques afin de ne générer ni anxiété ni faux espoirs, de respecter les volontés et les choix des patients et d'assurer la protection des personnes.

Une démarche univoque ne peut être retenue et une réflexion s'impose au cas par cas en fonction des protocoles, des pathologies et des types de résultats. Par ailleurs, la question d'une communication globale ou individuelle des résultats doit être posée systématiquement d'autant plus quand ceux-ci présentent un fort degré d'incertitude.

* Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker - 156, rue de Vaugirard – www.inserm.fr/ethique, 75730 Paris cedex 15, France – tel : +33(0)1 40 61 56 52

** Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse, Faculté X. Bichat - 16, rue Henri Huchard – 75870 Paris cedex 18, France – tel : +33(0)1 44 85 61 79

Corresponding author : Grégoire Moutel, Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker - 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris cedex 15, France. tel : +33(0)1 40 61 56 52 – fax : +33(0)1 40 61 55 88 – e-mail : moutel.gregoire@wanadoo.fr

1. Moutel G., de Montgolfier S., Meningaud J.-P., *et al.* Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information. *Med Law* 2001;**20**(2):193-204.

2. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002;**360**(9330):406-8.

Ces questions se posent particulièrement dans le cadre de la pharmacogénétique où nos travaux ont suggéré que l'information et le consentement doivent désormais intégrer cette question du retour de résultat³. C'est également le cas, dans le cadre de protocoles de recherche sur les agents émergents en transfusion sanguine dont on ne connaît pas l'effet pathogène et pour lesquels on ne sait précisément quand et comment informer les receveurs mais aussi les donneurs sur leur existence et les risques potentiels associés^{4,5}. On peut enfin illustrer cette question avec les nouvelles techniques de procréation médicalement assistée pour lesquelles nos travaux ont aussi montré que les processus d'information des couples sur les risques de la technique innovante de l'ICSI n'avaient pas été prévus, ce qui a alerté certains comités d'éthique de la recherche⁶.

Dans ce contexte, il émerge un certain nombre de recommandations amenant la communauté scientifique à s'interroger sur la pertinence de ce retour de résultat^{2,7,8}. Une récente loi en France⁹ impose de plus l'obligation de communication des résultats globaux de la recherche. Cela concerne également tous les pays européens dans le cadre de la directive européenne sur les essais cliniques¹⁰.

Mais en pratique, cette évolution pose des questions non encore résolues. Tout d'abord, celle du vécu individuel des patients vis-à-vis des résultats globaux sachant qu'ils peuvent chercher à s'identifier et que l'incertitude

3. De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., *et al.* Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients. *Pharmacogenetics*. Vol 12, 2002:667-675.

4. Académie nationale de médecine. Rapport sur la transmission de l'agent de la MCJ par des composants du sang. *Bull.Acad.Natl.Méd.* 1997;5:949_950.

5. Allain J., Emerging viral infections relevant to transfusion medicine. *Blood Reviews* 2000;14(173_181).

6. Moutel G., Leroux N., Herve C., Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;351(9109):1121-3.

7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2000. *World Medical Association General Assembly, Edinburgh*.

8. NBAC, National Bioethics Advisory Commission: Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance.1999. <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.

9. Law of 4 March 2002 on the Rights of Sick Persons. J. O. N° 54,5 Mars 2002, p 4118.

10. Directive 2001/20/ec of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

qui en découle peut être anxiogène. En pratique, il y a une réflexion à mener dans les services cliniques en tenant compte du besoin des patients d'être conseillés et rassurés ainsi que sur l'opportunité de diffuser des résultats même globaux si ceux-ci peuvent être préjudiciables aux patients. Le bénéfice objectif de la communication de tout résultat global, ou à fortiori individuel, doit donc toujours être l'interrogation première faite au cas par cas, en fonction du type de pathologie et du vécu de chaque patient. La possibilité ne doit-elle pas être offerte au praticien de décider de ne pas donner certains résultats quand il estime devoir protéger son patient ?

Il s'agit ensuite de savoir si la communication des résultats, même globaux, ne pourrait aller à l'encontre du droit de tout individu à ne pas savoir¹¹. Il convient de s'interroger si, lors de l'inclusion dans le protocole de recherche, et en parallèle à l'obligation d'informer les participants à la recherche, ne devrait pas leur être offert le droit de ne pas vouloir connaître les résultats. Si ce droit n'est pas clairement explicité, alors l'obligation d'informer s'imposerait.

Enfin, la validation des résultats communiqués aux participants devra respecter des critères d'intégrité et de validation scientifique. Les procédures de validation avant diffusion des résultats aux participants devront être claires et conformes aux principes d'indépendance et de transparence. Ces procédures devront inclure une assurance que tout résultat sera diffusé, qu'il soit positif ou négatif, puisque l'on sait aujourd'hui que les résultats négatifs ne sont que trop rarement publiés^{2, 12}.

Qui sera à même de juger des critères de validation pour les résultats diffusés aux patients : les chercheurs et médecins eux-mêmes avec le risque de conflits d'intérêts ? Les comités d'éthique de la recherche ? La communauté scientifique au travers de communications dans des congrès ou des publications internationales tout en sachant que chacune de ces procédures ne présente pas le même degré de pertinence ? Ces questions sont d'une particulière importance comme le souligne l'exemple de la génétique où la notion même de pertinence quant au système de publication habituel est remise en cause¹³.

11. UNESCO. The universal declaration on the human genome and human rights. 1997. <http://www.unesco.org/fbc/en/genome/>.

12. Meningaud J.-P., Berdeu D., Moutel G., *et al.* Ethical assessment of clinical research publications. *Med Law* 2001;20(4):595-603.

13. In search of genetic precision. *Lancet* 2003;361(9355):357.

15. Résultats de la recherche biomédicale : réflexions éthiques sur le quoi, quand et comment communiquer

**Résultats de la recherche biomédicale :
réflexions éthiques sur le quoi,
quand et comment communiquer
Exemple d'un protocole de pharmacogénétique
réalisé chez des patients traités
pour une infection par le VIH***

Nathalie Duchange, Grégoire Moutel, Lama Sharara,
François Bricaire, Sandrine de Montgolfier, François Raffi,
Violaine Noël, Ingrid Callies, Ioannis Théodorou,
Christian Hervé, Catherine Leport**,
et le groupe d'étude APROCO***

INTRODUCTION

Ces dernières années, les participants aux protocoles de recherche clinique aspirent à une plus grande participation au déroulement des recherches, notamment en sol-

* Nous remercions toutes les personnes ayant participé à la diffusion du questionnaire au niveau des Centres ainsi que les patients de la cohorte APROCO y ayant répondu. Nous remercions également les professionnels qui ont accepté de répondre aux entretiens.

** N. Duchange, *Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et IIREB, Faculté Necker*; G. Moutel, *praticien hospitalo-universitaire, Faculté de médecine Necker, Laboratoire d'éthique médicale et de santé publique, Paris Necker*; L. Sharara, *Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et IIREB, Faculté Necker*; F. Bricaire, *service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris*; S. de Mongolfier, *Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et IIREB, Faculté Necker*; F. Raffi, *CISIH, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, Nantes*; V. Noël, *Laboratoire de recherche en pathologie infectieuse, Faculté X. Bichat, Paris*; I. Callies, *Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et IIREB, Faculté Necker*; I. Théodorou, *Laboratoire d'immunologie cellulaire et tissulaire, INSERM UR543, Faculté Pitié Salpêtrière, Paris*; Ch. Hervé, *Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et IIREB, Faculté Necker*; C. Leport, *Laboratoire de recherche en pathologie infectieuse, Faculté X. Bichat, Paris*.

*** Les membres du groupe d'étude APROCO sont listés à la fin de la contribution.

licitant une information sur les résultats de celle-ci et ce, qu'ils soient volontaires sains ou malades (1,2). Ceci amène les cliniciens et les chercheurs à définir l'opportunité et les modalités de la diffusion de ces résultats et de leur impact sur les personnes. En effet, si en première lecture la demande des participants semble légitime, il n'en demeure pas moins que la communication de ces résultats doit se dérouler selon des conditions et des règles éthiques qui restent à préciser afin de ne générer ni anxiété ni faux espoirs, de respecter les volontés et les choix des patients et d'assurer la protection des personnes.

Il s'agit également de bien différencier deux niveaux de retour : un niveau global et un niveau individuel. Le niveau global correspond à une information sur les résultats de la recherche, destinée et adaptée aux participants. Même s'il existe un consensus à l'heure actuelle pour dire que le respect des participants à la recherche rend obligatoire ce type de retour, ses modalités soulèvent un certain nombre de questions en pratique (2-4). Par exemple : à qui incombe la responsabilité de ce retour ? Et quand doit-il s'effectuer : à l'issue de la recherche, une fois les résultats scientifiques communiqués à des congrès ou publiés ? Mais alors, que faire de tous les essais pour lesquels cela n'aura pas été le cas ? Le second niveau de retour concerne le résultat individuel qui consiste à donner au sujet des résultats biologiques, cliniques ou paracliniques le concernant. Pour les cliniciens chercheurs, la communication d'un résultat individuel issu d'une recherche se pose lorsqu'un bénéfice important se profile pour le participant. Il pourrait être tentant pour le praticien et pour le patient d'utiliser une donnée, même non validée, dans la démarche de soin. Ceci soulève donc la question de la nature de l'information à donner au patient, de la façon de gérer et d'expliquer l'incertitude et enfin de la prise en compte des enjeux de responsabilité médicale. Il semble donc qu'une démarche univoque ne puisse être retenue et qu'une réflexion s'impose au cas par cas en fonction des protocoles, des pathologies et des types de résultats. Par ailleurs, la question d'une communication globale ou individuelle des résultats doit être posée systématiquement d'autant plus quand ceux-ci présentent un fort degré d'incertitude.

La question du retour de l'information vers le participant se pose de manière très actuelle dans le cadre des recherches en pharmacogénétique dont la visée est d'adapter les stratégies thérapeutiques en fonction du profil génétique de façon à favoriser leur efficacité et à minimiser la survenue d'effets secondaires et indésirables. L'orientation de ces recherches vers une médecine personnalisée amène plus particulièrement à s'interroger sur la pertinence et les modalités de la divulgation des résultats de la recherche au niveau global et/ou individuel. Ceci est illustré ici dans le cadre d'un protocole proposé aux patients infectés par le VIH de la cohorte APROCO (5,6) visant à étudier études des gènes associés à la réponse ou la toxicité des traitements antirétroviraux et impliquant la constitution d'une banque d'ADN. Cet article expose les points de vue et les interrogations liés à la question du retour de résultats aux participants, recueillis auprès des professionnels du groupe de recherche d'une part, et auprès des patients de la cohorte d'autre part. L'objectif est d'étudier les critères ainsi que les procédures qui peuvent amener à communiquer ces résultats.

I. RÉSULTATS

A. POINTS DE VUE DES PROFESSIONNELS CONCERNANT L'INFORMATION AUX PARTICIPANTS DANS LE CADRE DU RETOUR DE RÉSULTATS

1. Points de vue exposés lors des réunions du comité de suivi de la banque d'ADN

Un comité de suivi de la banque d'ADN a été mis en place au démarrage du projet de recherche et de la constitution de la collection d'échantillons dans la cohorte APROCO (Antiprotéases Cohorte) en janvier 2002. Sa mission principale, lors de réunions espacées tous les trois mois, est d'accompagner l'évolution des questionnements soulevés par les études des marqueurs génétiques et de veiller à ce que les informations délivrées aux patients soient en cohérence avec ceux-ci. Le comité est constitué par les investigateurs principaux, renforcés de collègues travaillant plus spécifiquement dans le cadre de la réflexion éthique, d'un juriste, d'un représentant du promoteur, et d'un représentant des associations de patients, réunis en une réflexion interdisciplinaire.

La question du bénéfice, que peut potentiellement apporter la recherche aux patients infectés par le VIH qui participent au protocole, est le pivot autour duquel s'articule le point de vue des professionnels concernant le retour de résultats depuis le moment de l'inclusion jusqu'à l'issue de la recherche. Cette question a été au centre des discussions lors de toutes les réunions du comité. Après avoir énoncé les arguments en faveur d'un hypothétique bénéfice, les professionnels se sont interrogés sur ce bénéfice et sur la question de l'incertitude de l'impact des résultats en soulignant que ces questions se posent à trois étapes de la recherche qui doivent cependant être considérées ensemble : 1) au moment de l'inclusion, elles concernent l'information donnée au niveau du consentement sur le retour de résultat, 2) durant la recherche, elles concernent l'information sur la sélection des marqueurs génétiques, et 3) à l'issue de la recherche, elles concernent le retour de résultat global, éventuellement le retour de résultat individuel et les moyens pratiques de procéder.

En ce qui concerne la première étape, les professionnels se sont plus particulièrement attachés au consentement (7). Tout au long de la recherche, une priorité du comité de suivi a concerné la sélection des marqueurs génétiques à étudier en tenant compte des évolutions scientifiques et de l'impact médical potentiel; ceci avait pour objectif de réaliser les choix les plus pertinents pour les patients du fait de la préciosité des échantillons et de leur quantité limitée. Les investigateurs étaient ainsi à la recherche d'un équilibre entre les impératifs scientifiques et la recherche du meilleur bénéfice espéré en pratique clinique. Il apparaît que les professionnels ont souhaité tenir les participants informés de ces choix lors des visites de suivi, grâce à l'existence d'un bulletin d'information annuel adressé aux médecins et comportant un volet destiné aux patients.

Enfin, la question du retour des résultats à l'issue de la recherche a été discutée au cours des réunions dès le début du protocole, bien avant la clôture des prélèvements et les premières analyses concernant l'étude du gène du récepteur CCR5. Le comité de suivi de la banque d'ADN a insisté pour que cette réflexion ait lieu avant l'arrivée des premiers résultats, se basant sur le fait qu'il n'existe à ce jour aucune ligne de conduite clairement définie quant aux modalités de gestion de ces résultats en terme de retour global et/ou individuel. Suite aux discussions incluant les associations de patients, le choix a été fait de diffuser les résultats collectifs par l'intermédiaire du volet du bulletin d'information des patients. Des doutes ont été émis quant à l'accès à ce volet par tous les patients, quant au problème de linguistique et de compréhension des informations, et quant au choix des patients de lire ce feuillet. Ce document écrit avait, entre autre, pour objectif d'induire une information orale concernant les résultats collectifs lors des visites de suivi par le médecin. Le débat a subsisté sur le fait de proposer au participant la possibilité d'accéder à un résultat individuel. Les membres du comité sont partagés entre des arguments en faveur d'un tel retour, comme par exemple établir un réel partenariat avec les participants, et les arguments en défaveur et le souci de protéger les patients.

2. Points de vue exposés lors d'entretiens

Quinze professionnels du groupe de recherche, chercheurs, médecins cliniciens et scientifiques coordonnateurs du projet, ont répondu à des entretiens semi-directifs.

À la grande majorité, les professionnels interrogés sur la notion de « bénéfice » s'accordent pour dire, en réponse à une question portant sur l'utilisation du terme « bénéfice » au sein de l'information délivrée aux patients, que ce dernier fait naître un espoir chez ceux-ci. Cet espoir est fondé sur une amélioration éventuelle de leur prise en charge clinique et certains médecins cliniciens pensent que l'utilisation du terme a été un facteur important dans l'adhésion des patients au protocole de recherche. Cependant, ce qui est sous-entendu dans l'utilisation du terme « bénéfice » diffère. En effet, le terme prête à confusion vis-à-vis des participants sur la chronologie des attendus de la recherche qui, dans un premier temps, permet l'accroissement des connaissances, celles-ci pouvant conduire, dans un second temps, à des retombées cliniques plus ou moins lointaines. Les professionnels interrogés ont exprimé le fait qu'il est de la responsabilité des médecins investigateurs du projet d'expliquer aux participants le sens du terme et de distinguer le bénéfice lié à la participation au projet en terme de suivi et le bénéfice qui pourrait résulter de données issues de la recherche. Les médecins et scientifiques coordonnant le projet partagent ce point de vue. Ils explicitent que ceci ne se résume pas aux retombées des résultats sur la prise en charge mais consiste également en une amélioration de celle-ci à travers la participation à la recherche elle-même avec une prise en charge globale et psychologique rapprochée consistant en particulier en une régularité de consultation et en une évaluation standardisée de l'état de l'infection et des complications.

Les professionnels ont été interrogés sur le retour de résultats global et individuel et les questionnements que ces deux niveaux de retour soulèvent pour eux. À l'image de ce qui est déjà fait dans un bulletin destiné aux patients de la cohorte, les professionnels expriment la nécessité du retour global, celui-ci devant se faire à l'intention du patient, sous forme de lettre ou de note courte, en commentant les résultats obtenus et en informant de leurs communications dans des congrès et des articles publiés. Cependant, la difficulté d'expliquer les résultats génétiques aux participants et la nécessité de travailler à la vulgarisation scientifique ont été soulignées. Des réponses plus divergentes ont été obtenues concernant la diffusion du résultat individuel même s'il se dégage une unanimité quant à la nécessité de devoir le prévoir et l'anticiper. En effet, plusieurs médecins cliniciens sont convaincus que les patients ont accepté de participer à la banque d'ADN avec l'idée qu'il y aurait un retour de résultat individuel. Il a également été évoqué le fait que, si l'on informe le patient que tel marqueur génétique est associé avec un risque médical plus important, le patient va demander son risque personnel. Certains proposent que le retour soit réalisé au cas par cas et évoquent la difficulté de répondre à la question avant de connaître les résultats de la recherche ; soit il y a un bénéfice direct pour le patient de détenir une information importante pour sa prise en charge, et par conséquent lui rendre un résultat individuel devient évident, soit il n'y a pas de découverte essentielle pour le patient et l'information à lui transmettre doit être adaptée à sa situation. Des propos, se dégagent un certain nombre de points essentiels dans l'anticipation de ce retour : i) la nécessité de former les cliniciens pour le retour des résultats génétiques, notamment individualisées, aux participants, ii) la nécessité que ce retour passe par l'intermédiaire d'un médecin, que celui-ci sache interpréter le résultat génétique et expliquer au patient la signification de ce résultat ainsi que son impact sur la prise en charge clinique pour celui-ci, iii) la nécessité d'accompagner le participant lors de ce retour par une prise en charge personnalisée ajustée à la situation et iiiii) la nécessité d'organiser dans un premier temps le retour de résultats collectifs et d'articuler secondairement le passage vers le retour individuel.

B. ATTENTE DES PATIENTS EN MATIÈRE DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE À LAQUELLE ILS PARTICIPENT

Les attentes des patients de la cohorte APROCO en matière des résultats de la recherche ont pu être évaluées à l'aide d'un questionnaire anonyme diffusé auprès de ces derniers, par l'intermédiaire des centres de suivi des patients répartis dans toute la France. Les réponses obtenues de 121 patients ont montré l'intérêt de la majorité d'entre eux (87 %) d'avoir des résultats de la recherche, 60 % souhaitant avoir des résultats à la fois au niveau global et au niveau individuel, 16 % uniquement au niveau individuel et 11 % uniquement au niveau collectif. Seuls 8 % expriment n'attendre aucun retour à quelque niveau que ce soit.

Concernant le délai de communication des résultats, 37 % des patients attendent

des résultats avant un an dont la moitié environ (19 %) en moins de six mois. Un pourcentage élevé d'entre eux (39 %) ne sait pas dans quel intervalle de temps les résultats peuvent être espérés.

Seuls 18 % des patients lisent régulièrement le bulletin d'information qui leur est transmis annuellement sur l'évolution de la recherche, 38 % le lisent occasionnellement et 38 % ne le lisent jamais, les autres n'ayant pas répondu à la question.

Pour ce qui est des avantages et des inconvénients à disposer d'une information génétique personnalisée, 76 % des patients indiquent la possibilité de recevoir un traitement adapté à sa personne, 70 % citent la possibilité de connaître l'évolution de la maladie et 39 % voient une possibilité de prévention. Seuls 8 % des patients n'ont pas d'avis sur cette question. Les inconvénients sont rarement cités. Seule l'intrusion dans la vie privée est invoquée dans 3 % des cas.

Questionnés sur leurs motivations à participer à la recherche, les patients répondent avec un pourcentage très élevé (85 %) que leur principale motivation est liée à l'espoir de découvertes pouvant servir à la collectivité. L'espoir de découverte pouvant servir à soi-même vient ensuite avec 67 % de réponses. Puis sont évoqués la possibilité de bénéficier d'un meilleur suivi (30 %) et le fait de devenir acteur de la maladie (23 %). Le fait que les contraintes sont minimales est cité dans 16 % des cas. La motivation à participer est rarement suscitée par le désir de faire plaisir au médecin ou autre et n'est jamais une attitude passive liée à la difficulté de dire non.

DISCUSSION

La question du retour des résultats aux participants dans le domaine de la recherche en général et sur des marqueurs génétiques plus particulièrement, est une question émergente et complexe (2,3,7-9). De plus, pour des personnes atteintes d'une maladie grave, qui peuvent entrevoir dans la recherche une voie de guérison, la question du retour de résultat se pose de manière beaucoup plus aiguë (3,10).

Dans une approche pharmacogénétique, on recherche un polymorphisme dont on ne sait si sa présence interférera avec la prise en charge médicale du patient. Et pour les marqueurs qui auraient un impact, il faudra attendre une double validation : premièrement au niveau scientifique avec une reproductibilité des résultats sur un grand nombre d'individus, et deuxièmement au niveau de la pertinence médicale en terme diagnostique et/ou thérapeutique. Ces considérations amènent à discuter les modalités selon lesquelles il est opportun ou non de communiquer les résultats de la recherche aux participants, en particulier au niveau individuel. D'où la nécessité, comme le montre notre travail à travers le point de vue des professionnels et des participants du groupe APROCO, de penser cette question du retour de résultats dès l'adhésion du participant au protocole de recherche. Il est cependant nécessaire de

souligner les limites de cette anticipation, étant donné l'impossibilité, en l'absence des résultats, de déterminer si ceux-ci pourront s'intégrer, au sein d'autres données, dans une prise en charge médicale.

Notre enquête auprès des professionnels souligne que l'évocation d'un bénéfice motiverait l'adhésion des participants au protocole. Pourtant, cette notion de « bénéfice » demeure incertaine. C'est pourquoi, ces derniers pensent qu'il convient de définir le terme « bénéfice » avec les patients. Il s'agit de différencier 1) le bénéfice potentiel en terme de suivi médical rapproché qui est inhérent à la méthodologie de la recherche et 2) le possible bénéfice issu des résultats de la recherche concernant un dépistage précoce des complications ou l'efficacité intrinsèque du traitement. Celui-ci demeure cependant aléatoire dans ses fondements scientifiques d'une part, et dans ses délais d'application d'autre part. Nos résultats montrent qu'il apparaît souhaitable que cette discussion entre patients et cliniciens sur le bénéfice soit renouvelée pour chaque nouveau marqueur étudié. Ceci souligne l'importance de délivrer l'information en continu afin de tenir les patients informés de chaque étape de la progression de la recherche au fil du temps et non uniquement au démarrage d'un protocole. Le comité de suivi d'un protocole de recherche en pharmacogénétique a pour mission de préparer ces informations à diffuser régulièrement aux participants. Il insiste sur la nécessité que la diffusion de cette information se fasse à la fois par le biais d'un document à l'intention des patients et lors des consultations. Cette approche rejoint celle des associations de patients, fortement demandeuses d'un tel partenariat dans l'élaboration et le suivi des recherches. Il existe des arguments scientifiques pour dire que ce partenariat améliore l'adhésion aux protocoles (11) mais surtout, cette démarche apparaît importante car elle est le seul moyen d'obtenir un consentement réellement éclairé et évolutif au cours du temps prenant en compte l'évolution des choix scientifiques.

En ce qui concerne le point de vue des professionnels sur la question du retour de résultats, notre enquête souligne le difficile débat quant à définir la nature de l'information à communiquer au participant et si celle-ci se fera dans le cadre d'un retour collectif ou individualisé. Au niveau international, il existe un consensus pour communiquer les résultats globaux de la recherche après un rendu préalable à la collectivité scientifique postérieurement à la publication dans des journaux à comité de lecture (12,13). Des travaux ont cependant montré que la publication effective des résultats d'essais cliniques est un phénomène qui est loin d'être général (2,4,14). En France, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé a inscrit ce devoir d'information du participant sur les résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci (15). Si, pour la plupart des professionnels du groupe de recherche APROCO, le retour des résultats globaux semble s'intégrer à leur démarche actuelle, ils expriment la nécessité d'anticiper l'éventualité d'un retour individuel. Se pose en effet la question du comportement individuel des patients vis-à-vis de ces résultats, sachant qu'ils vont être tentés de s'y reconnaître et que l'incertitude qui en découle peut être anxiogène. Il existe déjà des exemples où les individus se sont reconnus au sein d'arbres généalogiques, ce qui

a amené à de nouvelles recommandations sur les modalités de publication (16). Une réflexion est à mener afin d'intégrer le besoin des patients d'être conseillés et les possibilités de diffusion des résultats globaux : par l'intermédiaire d'un document adressé aux patients, lors d'une consultation, etc. Il est important de s'interroger sur qui doit être responsable ou redevable de cette tâche. Incombe-t-elle au comité de pilotage, à l'investigateur principal du projet ou encore au médecin ?

En pratique, les modalités d'un retour de résultat individuel ne sont pas définies. Les professionnels témoignent ressentir une attente chez les patients d'une information personnalisée. Toutefois, le doute subsiste sur la présence des compétences nécessaires pour expliquer les données génétiques aux participants englobant les notions de « risque » et d'« incertitude ». De plus, les études impliquant un résultat individuel en génétique ont un impact qui dépasse le cadre de l'individu et englobe une dimension familiale (17,18). Enfin, c'est toute la question du passage de la recherche au soin qui implique de savoir comment utiliser des résultats de recherche en pharmacogénétique dans une démarche médicale (9,19,20). Des travaux (12,21) rappellent à ce propos cinq conditions essentielles pour envisager un retour individuel : le désir de savoir de la personne ayant donné son échantillon, le fait que les résultats soient scientifiquement validés et confirmés, le fait que les résultats aient une implication significative pour la santé des individus, le fait qu'il existe des moyens de prévention ou de thérapeutiques, et enfin, la possibilité d'accès à un entretien avec un professionnel compétent. On peut discuter sur ce que signifie l'implication sur la santé de résultats de recherche pharmacogénétique. Le résultat individuel est plus approprié pour ce qui concerne les maladies monogéniques. Dans la génétique multifactorielle, on va parler en terme de probabilités et de statistiques. La communication de telles informations a déjà été l'objet de nombreuses études récemment recensées dans le domaine du cancer du sein, ce qui témoigne de la complexité de la question (22). Se pose alors les questions de savoir qui va évaluer cet impact et comment. Dans un premier temps, il pourrait y avoir, comme c'est le cas dans cette étude, un collégial entre le comité de pilotage de la recherche et la contribution multidisciplinaire réunie dans le comité de suivi et incluant les associations pour faire une veille sur les résultats les plus significatifs, envisager leur validation et faire émerger une décision commune quant à leur diffusion et la transition vers un résultat individuel. Cette décision pourrait ensuite être évaluée et validée par un comité d'éthique indépendant ce qui déboucherait sur des conseils aux professionnels et sur un accompagnement pédagogique. Enfin, il subsiste une incertitude quand à la diffusion et à l'accessibilité à ces résultats en terme organisationnels et financiers. Une notion essentielle du rendu individuel des résultats est la vérification des données et les différences d'agrément entre les services de recherche et les services cliniques. Outre la question du coût du passage de la recherche à la clinique et de savoir qui le prendra en charge, des divergences d'intérêts peuvent surgir. Les patients vont, en effet, attendre un bénéfice thérapeutique qui peut aller à l'encontre de l'intérêt des chercheurs pour lesquels l'avancement de la connaissance scientifique va primer.

Enfin, notre étude révèle le souhait des patients de la cohorte APROCO participant à la recherche sur les marqueurs génétiques d'avoir accès aux résultats non seulement globaux mais aussi individuels. Ceci découle du fait qu'ils souhaitent avoir un retour d'information sur une recherche à laquelle ils ont contribué et qui peut les aider à mieux comprendre la maladie. Nos résultats montrent une double aspiration des patients qui adhèrent à la recherche pour des motivations altruistes tout en espérant, en même temps, des retombées personnelles. Se pose par ailleurs la question du temps escompté pour un retour de résultat par les participants (qui les attendent en moins d'un an) et la réalisation du temps de la recherche qui ne pourra les obtenir dans un tel protocole qu'au mieux à deux ans mais plus probablement à cinq ans, sans compter les étapes de validation qui, par la suite, seront nécessaires pour le passage en clinique. Il convient de souligner à ce propos que dans la note d'information écrite accompagnant le consentement, aucune notion de temps par rapport à l'obtention de résultats n'a été indiquée, ce qui mériterait discussion pour mieux éclairer les participants. Il est intéressant de souligner que peu de participants ont répondu qu'ils lisaient régulièrement le volet d'information concernant l'évolution de la recherche qui leur est destiné. Ceci contraste avec la forte attente de résultats et questionne sur la manière dont les participants désirent y accéder. On peut émettre l'hypothèse qu'ils attendent l'information directement du médecin au sein de la relation médecin-patient. Le fait d'imaginer que le résultat de la recherche sur les marqueurs génétiques puisse se réaliser pendant un temps consacré à cet objectif lors la consultation répondrait à cette attente et permettrait de replacer le résultat « génétique » au sein d'autres résultats biologiques, permettant ainsi de relativiser l'impact de ces marqueurs dans une prise en charge globale.

En conclusion, nous avons cherché, au travers de l'expérience d'un essai clinique en pharmacogénétique réalisé au sein d'une cohorte de patients infectés par le VIH, à partager les interrogations liées au retour d'information de la recherche aux participants. Ces interrogations sont suscitées par les attentes des patients, la tension entre la finalité individuelle de la pharmacogénétique et la visée collective de la recherche, et par les questions éthiques que se posent les professionnels de la recherche clinique confrontés à la survenue de résultats potentiellement intéressants pour la santé des participants et à l'absence de directives en la matière.

Centres ayant participé à l'étude (coordinateurs) : Besançon (Dr Estavoyer, Prof. Laurent, Prof. Vuitton), Bordeaux (Prof. Dupon, Prof. Ragnaud), Brest (Prof. Garré), Caen (Prof. Bazin), Corbeil Essonnes (Dr Devidas), Lyon (Prof. Peyramond), Nancy (Prof. May), Nantes (Prof. Raffi), Nice (Prof. Cassuto, Prof. Dellamonica), Paris (Prof. Bricaire, Prof. Picard, Prof. Herson, Prof. Meyohas, Prof. Rozenbaum, Prof. Salmon-Céron, Prof. Vildé), Poitiers (Prof. Becq-Giraudon), Saint-Etienne (Prof. Lucht).

Composition du Groupe d'étude APROCO-COPILOTE. Comité scientifique : comité de pilotage : investigateurs principaux : C. Leport, F. Raffi; méthodologistes : G. Chêne, R. Salamon; Sciences Sociales : J.-P. Moatti, J. Pierret, B. Spire; Virologistes : F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier; Pharmacologues : G. Peytavin, R. Garraffo; autres membres : F. Ballereau,

D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel; *comité de validation des événements* : L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux ; *coordination du projet* : C. Lewden; *observateurs* : M. Garré, J.-F. Delfraissy, J. Dormont, C. Grillot-Courvalin, Y. Souterrand, J.-L. Vildé; *exploitation des données et analyses statistiques* : C. Alfaro, F. Alkaied, C. Barennes, S. Boucherit, A.-D. Bouhnik, C. Brunet-François, M.-P. Carrieri, A.-S. Chabaud, J.-F. Cocallemen, J.-L. Ecobichon, V. El Fouikar, V. Journot, R. Lassalle, J.-P. Legrand, C. Lewden, E. Pereira, V. Villes, R. Winum, H. Zouari; *promoteur* : Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Action Coordonnée n° 7). *Autres supports* : Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT par exemple APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida et compagnies pharmaceutiques associées : Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp et Dohme, Roche.

RÉFÉRENCES

1. G. Moutel, S. de Montgolfier, J. P. Meningaud, C. Herve, « Bio-libraries and DNA storage : assessment of patient perception of information », *Med Law*, 2001, 20, 193-204.
2. H. Mann, « Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results », *Lancet*, 2002, 360, 406-8.
3. C. V. Fernandez, E. Kodish, S. Taweel, S. Shurin, C. Weijer, « Disclosure of the right of research participants to receive research results : an analysis of consent forms in the Children's Oncology Group », *Cancer*, 2003, 97, 2904-9.
4. J. Pich, *et al.*, « Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results », *Lancet*, 2003, 361, 1015-6.
5. M. Saves, *et al.*, « Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group », *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44, 3451-5.
6. V. Le Moing, *et al.*, « Definition of virologic response and the type of assay used for quantification of viral load may influence the proportion of responders to antiretroviral therapy, APROCO Study Group », *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24, 82-3.
7. S. de Montgolfier, *et al.*, « Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients », *Pharmacogenetics*, 2002, 12, 667-75.
8. I. Callies, G. Moutel, N. Duchange, L. Sharara, C. Herve, « Communication of the results to those participating in biomedical research. New obligations and interrogations in France », *Presse Méd.*, 2003, 32, 917-8.
9. F. G. Miller, D. L. Rosenstein, « The therapeutic orientation to clinical trials », *N Engl J. Med.*, 2003, 348, 1383-6.
10. A. G. Hunter, N. Sharpe, M. Mullen, W. S. Meschino, « Ethical, legal, and

practical concerns about recontacting patients to inform them of new information : the case in medical genetics », *Am. J. Med. Genet.*, 2001, 103, 265-76.

11. R. L. Comis, J. D. Miller, C. R. Aldige, L. Krebs, E. Stoval, « Public attitudes toward participation in cancer clinical trials », *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 830-5.

12. Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance, NBAC (National Bioethics Advisory Commission), 1999. V. le site : <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.

13. Statements of principles on the ethical conduct of human research involving population, RMGA. V. le site : <http://www.rmgq.qc.ca/>.

14. G. Antes, I. Chalmers, « Under-reporting of clinical trials is unethical », *Lancet*, 2003, 361, 978-9.

15. France, loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, JO n° 54 du 5 mars 2002, p. 4118.

16. J. R. Botkin, W. M. McMahon, K. R. Smith, J. E. Nash, « Privacy and confidentiality in the publication of pedigrees : a survey of investigators and biomedical journals », *Jama*, 1998, 279, 1808-12.

17. Avis du CCNE sur l'obligation d'informer sa famille d'un risque génétique, avis n° 76 du 24 avril 2003.

18. B. M. Knoppers, « Genetic information and the family : are we our brother's keeper ? », *Trends Biotechnol.*, 2002, 20, 85-6.

19. P. S. Appelbaum, « Clarifying the ethics of clinical research : a path toward avoiding the therapeutic misconception », *Am J Bioeth.*, 2002, 2, 22-3.

20. S. M. Grunberg, W. T. Cefalu, « The integral role of clinical research in clinical care », *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1386-8.

21. S. de Montgolfier, Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre de recherches en génétique : état des lieux historique, éthique et juridique. Analyse des pratiques au sein des biothèques, thèse d'éthique médicale et biologique, Paris, 2002, v. le site : <http://www.inserm.fr/ethique>.

22. C. Julian-Reynier, M. Welkenhuysen, L. Hagoel, M. Decruyenaere, P. Hopwood, « Risk communication strategies : state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services », *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, 11, 725-36.

16. Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients

RÉSULTATS D'ESSAIS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE : RÉFLEXION ÉTHIQUE SUR LE QUOI, COMMENT ET QUAND COMMUNIQUER

Grégoire MOUTEL*, Nathalie DUCHANGE*, Lama SHARARA*,
Sandrine de MONTGOLFIER*, Ingrid CALLIES*,
Catherine LEPORT** et Christian HERVÉ*

Depuis quelques années, les participants aux protocoles de recherche clinique aspirent à une plus grande participation au déroulement des recherches, notamment en sollicitant une information sur les résultats de celle-ci et ce, qu'ils soient volontaires sains ou malades^{1,2}. Ceci amène les cliniciens et les chercheurs à définir l'opportunité et les modalités de la diffusion de ces résultats et leur impact sur les personnes. En effet, si en première lecture, la demande des participants semble légitime, il n'en demeure pas moins que la communication de ces résultats ne doit pas se faire dans n'importe quelles conditions mais doit se dérouler selon des règles éthiques afin de ne générer ni anxiété ni faux espoirs, de respecter les volontés et les choix des patients et d'assurer la protection des personnes.

Une démarche univoque ne peut être retenue et une réflexion s'impose au cas par cas en fonction des protocoles, des pathologies et des types de résultats. Par ailleurs, la question d'une communication globale ou individuelle des résultats doit être posée systématiquement d'autant plus quand ceux-ci présentent un fort degré d'incertitude.

* Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker - 156, rue de Vaugirard – www.inserm.fr/ethique, 75730 Paris cedex 15, France – tel : +33(0)1 40 61 56 52

** Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse, Faculté X. Bichat - 16, rue Henri Huchard – 75870 Paris cedex 18, France – tel : +33(0)1 44 85 61 79

Corresponding author : Grégoire Moutel, Laboratoire d'Éthique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique, Faculté Necker - 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris cedex 15, France. tel : +33(0)1 40 61 56 52 – fax : +33(0)1 40 61 55 88 – e-mail : moutel.gregoire@wanadoo.fr

1. Moutel G., de Montgolfier S., Meningaud J.-P., *et al.* Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information. *Med Law* 2001;**20**(2):193-204.

2. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002;**360**(9330):406-8.

Ces questions se posent particulièrement dans le cadre de la pharmacogénétique où nos travaux ont suggéré que l'information et le consentement doivent désormais intégrer cette question du retour de résultat³. C'est également le cas, dans le cadre de protocoles de recherche sur les agents émergents en transfusion sanguine dont on ne connaît pas l'effet pathogène et pour lesquels on ne sait précisément quand et comment informer les receveurs mais aussi les donneurs sur leur existence et les risques potentiels associés^{4,5}. On peut enfin illustrer cette question avec les nouvelles techniques de procréation médicalement assistée pour lesquelles nos travaux ont aussi montré que les processus d'information des couples sur les risques de la technique innovante de l'ICSI n'avaient pas été prévus, ce qui a alerté certains comités d'éthique de la recherche⁶.

Dans ce contexte, il émerge un certain nombre de recommandations amenant la communauté scientifique à s'interroger sur la pertinence de ce retour de résultat^{2,7,8}. Une récente loi en France⁹ impose de plus l'obligation de communication des résultats globaux de la recherche. Cela concerne également tous les pays européens dans le cadre de la directive européenne sur les essais cliniques¹⁰.

Mais en pratique, cette évolution pose des questions non encore résolues. Tout d'abord, celle du vécu individuel des patients vis-à-vis des résultats globaux sachant qu'ils peuvent chercher à s'identifier et que l'incertitude

3. De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., *et al.* Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients. *Pharmacogenetics*. Vol 12, 2002:667-675.

4. Académie nationale de médecine. Rapport sur la transmission de l'agent de la MCJ par des composants du sang. *Bull.Acad.Natl.Méd.* 1997;5:949_950.

5. Allain J., Emerging viral infections relevant to transfusion medicine. *Blood Reviews* 2000;14(173_181).

6. Moutel G., Leroux N., Herve C., Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;351(9109):1121-3.

7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2000. *World Medical Association General Assembly, Edinburgh*.

8. NBAC, National Bioethics Advisory Commission: Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance.1999. <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.

9. Law of 4 March 2002 on the Rights of Sick Persons. J. O. N° 54,5 Mars 2002, p 4118.

10. Directive 2001/20/ec of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

qui en découle peut être anxiogène. En pratique, il y a une réflexion à mener dans les services cliniques en tenant compte du besoin des patients d'être conseillés et rassurés ainsi que sur l'opportunité de diffuser des résultats même globaux si ceux-ci peuvent être préjudiciables aux patients. Le bénéfice objectif de la communication de tout résultat global, ou à fortiori individuel, doit donc toujours être l'interrogation première faite au cas par cas, en fonction du type de pathologie et du vécu de chaque patient. La possibilité ne doit-elle pas être offerte au praticien de décider de ne pas donner certains résultats quand il estime devoir protéger son patient ?

Il s'agit ensuite de savoir si la communication des résultats, même globaux, ne pourrait aller à l'encontre du droit de tout individu à ne pas savoir¹¹. Il convient de s'interroger si, lors de l'inclusion dans le protocole de recherche, et en parallèle à l'obligation d'informer les participants à la recherche, ne devrait pas leur être offert le droit de ne pas vouloir connaître les résultats. Si ce droit n'est pas clairement explicité, alors l'obligation d'informer s'imposerait.

Enfin, la validation des résultats communiqués aux participants devra respecter des critères d'intégrité et de validation scientifique. Les procédures de validation avant diffusion des résultats aux participants devront être claires et conformes aux principes d'indépendance et de transparence. Ces procédures devront inclure une assurance que tout résultat sera diffusé, qu'il soit positif ou négatif, puisque l'on sait aujourd'hui que les résultats négatifs ne sont que trop rarement publiés^{2, 12}.

Qui sera à même de juger des critères de validation pour les résultats diffusés aux patients : les chercheurs et médecins eux-mêmes avec le risque de conflits d'intérêts ? Les comités d'éthique de la recherche ? La communauté scientifique au travers de communications dans des congrès ou des publications internationales tout en sachant que chacune de ces procédures ne présente pas le même degré de pertinence ? Ces questions sont d'une particulière importance comme le souligne l'exemple de la génétique où la notion même de pertinence quant au système de publication habituel est remise en cause¹³.

11. UNESCO. The universal declaration on the human genome and human rights. 1997. <http://www.unesco.org/bioethic/genome/>.

12. Meningaud J.-P., Berdeu D., Moutel G., *et al.* Ethical assessment of clinical research publications. *Med Law* 2001;20(4):595-603.

13. In search of genetic precision. *Lancet* 2003;361(9355):357.



ARTICLE

Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients

Grégoire Moutel^{*1}, Nathalie Duchange¹, François Raffi², Lama I Sharara¹, Ioannis Théodorou³, Violaine Noël⁴, Sandrine de Montgolfier¹, Ingrid Callies¹, François Bricaire⁵, Christian Hervé¹, Catherine Lepout⁴ and the APROCO-COPILOTE Study Group⁶

¹Laboratoire d'Éthique Médicale et Médecine Légale & Institut International de Recherche en Ethique Biomédicale, Faculté de Médecine Paris 5, 45 rue des Saints-Pères, Paris 75006, France; ²CISIH, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 1 Place Alexis-Ricordeau, 44035 Nantes Cedex, France; ³Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire, INSERM UR 543, Faculté Pitié-Salpêtrière, 47-82, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France; ⁴Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse, Faculté X, Bichat–16, rue Henri Huchard–75870 Paris cedex 18, France; ⁵Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47-82 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

The aim of pharmacogenetic studies is to adapt therapeutic strategies to individual genetic profiles, thus maximising their efficacy and minimising the likelihood of adverse side effects. Since the advent of personalised medicine, the issue of communicating research results to participants has become increasingly important. We addressed this question in the context of HIV infection, as patients and associations are particularly concerned by research and therapeutic advances. We explored the standpoints of both research professionals and participants involved in a pharmacogenetic study conducted in a cohort of HIV-infected patients. The setting of the research protocol was followed over a 2-year period. Participants' standpoints were collected through a questionnaire and interviews were conducted with research professionals. Of 125 participants, 76% wished to receive individual results and 71% wished to receive collective results; 39% did not know when results might be expected. Communication of global research results is a principle that is generally accepted by professionals. Concerning individual feedback, the professionals felt that it was necessary if it could be of direct benefit to the participant, but they expressed doubts for situations with no recognised benefit. Our results highlight the necessity to consider this issue in greater detail. We suggest the need to anticipate the debates concerning individual feedback, to differentiate between situations and the importance of further investigations on the opportunities and modalities of communication. Finally, our work emphasised the opposite pressures between the pursuit of scientific knowledge and the therapeutic orientation of clinical trials.

European Journal of Human Genetics (2005) 13, 1055–1062. doi:10.1038/sj.ejhg.5201450;
published online 15 June 2005

Keywords: clinical trials; pharmacogenetics; research participants; research result communication; HIV

*Correspondence: Dr G Moutel, Laboratoire d'Éthique Médicale et Médecine Légale & Institut International de Recherche en Ethique Biomédicale, Faculté de Médecine Paris 5, 45 rue des Saints-Pères, Paris 75006, France. Tel: +33 0 1 42 86 41 31; Fax: +33 0 1 42 86 41 33; E-mail: moutel@necker.fr

⁶Members of the APROCO study group are listed in the acknowledgements Received 14 February 2005; revised 10 May 2005; accepted 12 May 2005; published online 15 June 2005

Introduction

Pharmacogenetics studies the genetic factors that may influence the efficacy and toxicity of treatments. It is proving a promising way for HIV therapy and several

genotype–phenotype associations for HIV have been determined.^{1–3} For example, Martin⁴ has established a genetic component for a clinically significant drug hypersensitivity to abacavir. However, there are, at present, relatively few relevant associations and these need confirmation in larger populations. The medical impact and usefulness of pharmacogenetic testing in HIV are not clear due to the complexity of interfering factors such as gene/gene and gene/environment interactions. As research in pharmacogenetics develops, a number of ethical issues are raised.^{5,6} Our study deals with the feedback of research results to participants.

The question as to whether and how clinical research results should be communicated to participants is an emerging topic,^{7–11} particularly in the domain of pharmacogenetics and HIV infection.^{1,12–15} Two levels of feedback are possible: global and individual. There is currently a consensus that the respect of research participants implies the communication of the global results to them at the end of the research. It has been suggested that it should be the role of research ethic committees (RECs) to ensure such feedback, after setting up the practical means and modalities.¹⁰ This standpoint was supported by the observation that only 30% of clinical research results are rendered public.¹⁶ It has also been argued that making public research results is a duty towards participants.¹⁷

Communication of individual biological or clinical research data raises questions about their use in a nominative manner and about whether and how to respond to the demands of participants. Is this type of communication appropriate, given that it concerns research results that require further validation and the impacts of which for the patients are still uncertain? Appelbaum¹⁸ showed that the separation between research and care is sometimes blurred. Indeed, patients may have difficulty distinguishing between the two types of activity as well as between experimental and validated data. All this raises questions concerning the nature of the information to be given to the participant, the ways of managing and explaining the uncertainty inherent to research and lastly, the medical responsibility in play.

These questions are particularly pertinent to pharmacogenetic studies concerning HIV-infected patients. Indeed, because HIV infection is chronic and treatments are long and aggressive, HIV patients are naturally waiting for any scientific progress and information that could have an impact on their day-to-day lives with the disease. This explains why HIV patients' associations actively follow clinical research protocols and are aware of the issues of information and communication to research participants. Our study was performed with HIV-infected patients from the APROCO-COPILOTE cohort.¹² Patients were asked to participate in a protocol designed to study the progression of the disease, response to treatment and the occurrence of adverse events as a function of genetic polymorphisms.

The DNA Bank Monitoring Committee of the APROCO study (so-called the 'Monitoring Committee') examined the opportunity to give global and/or individual results to research participants. In particular, the committee considered whether individual feedback would be of benefit to the patient and whether it would be pertinent for medical care.

This article illustrates the practical approach adopted by the APROCO study group and describes the results of a study aiming to evaluate the points of view of healthcare professionals and participants. The objective was to analyse criteria and procedures to be considered when communicating results to participants.

Methods

The APROCO-COPILOTE study is supported by the French National Agency for AIDS Research (ANRSEP11–EP22). The cohort includes 1281 HIV-infected patients who started taking a protease inhibitor-containing antiretroviral treatment between 1997 and 1999.^{19–22} A pharmacogenetic research protocol based on the use of DNA extracted from blood samples was initiated in January 2002 and samples were collected until June 2003. The protocol aimed to study genetic markers associated with disease progression as well as markers involved in the occurrence of treatment-associated adverse events.^{23–26} Together with virological and clinical factors, genetic markers might affect patient health care by providing a better understanding of the factors influencing the response or tolerance to treatment. While setting up the project, the issues of information, consent and result feedback to participants were considered.¹²

The issues were to identify and to analyse the arguments for and against the global and individual communication of research results and to examine how to take into account patients' expectations. Four complementary methods were used:

1. An external observer attended all meetings of the Monitoring Committee to record the arguments and points of view of the different actors concerned. This multidisciplinary committee¹² consisted of the main investigators, ethics experts, a lawyer, a representative of the study promoter and a representative of patients' associations. Meetings were analysed for content concerning practical issues and relevance of the procedures laid down in the protocol for participant information and result feedback.
2. The scientific professionals involved in the DNA bank project were interviewed to collect the viewpoints of three groups of professionals: (1) fundamental researchers, not involved in clinical care, (2) clinicians involved in the follow-up of patients and (3) the physicians in

charge of coordinating the project, involved directly or indirectly in care. They were asked to comment on the questions raised by individual and global research result feedback.

3. To analyse participants' attitudes, the consent forms offered the possibility to express their wishes concerning research result feedback.¹² These forms were analysed in two large centres by a physician to respect confidentiality.
4. The patients followed in 47 centres throughout France were asked to answer five multiple-choice questions concerning: (1) their expectations in terms of global and/or individual results, (2) the time at which they would expect to receive the results, (3) their interest in the information documents, (4) their expectations concerning personalised genetic information and (5) their reasons for participating in the research. The questionnaire, validated by the Monitoring Committee, was issued to patients during consultations with their physician and was returned anonymously. The results are expressed as frequencies of answers.

Results

Professionals' points of view

The Monitoring Committee The possible benefits accruing to HIV-infected patients participating in the protocol was the key issue that conditioned the views of healthcare professionals about the communication of results. This was discussed at all six committee meetings held over the 18-month study period and a clear distinction was made between global and individual result feedback.

After stating the arguments in favour of a hypothetical benefit,¹² the professionals discussed the uncertainty of the impact of the results. It was pointed out that the impact of certain genetic markers on medical care was unclear and that it could not be ruled out that, for some patients, knowledge of their genetic profile could have unpredictable consequences on their experience of both illness and treatment. It was stressed that questions concerning result disclosure arise at three phases of the research:

- (1) At the time of inclusion it concerns the information relating to result feedback. The professionals were particularly concerned by the consent form.¹²
- (2) During the research it concerns the information about the selection of the genetic markers to be studied, taking into account scientific progress and potential medical impacts. The aim was to make the most pertinent choices, given the precious nature of the samples and their limited size. The investigators, therefore, sought to achieve a balance between scientific imperatives and a search for the greatest possible clinical benefits. To keep the participants informed of

these choices, an information document for physicians was produced once per year including a sheet to be delivered to the participants during their follow-up visits. The aim of this document was to encourage physicians to provide oral information concerning overall results during follow-up visits.

- (3) At the end of the research it concerns the decisions as to whether and how to provide global and/or individual feedback. The committee insisted that this debate took place well before the first results were obtained to define the best ways managing global and/or individual results communication.

The debate about the possibility of offering participants access to individual results remained open. Arguments in favour included the wish to establish a real partnership with participants and arguments against included the wish to protect the patient and to avoid generating anxiety or false hopes.

Results of interviews Four researchers, six clinicians and five co-ordinating physicians were interviewed. All of them agreed that the global research results should be communicated to participants. However, the difficulty in explaining genetic results and the need to express scientific data in simple language were stressed by the physicians. It was suggested that global results should be communicated for the benefit of the participant, in the form of a letter or short note, with comments on the results obtained and details of the meetings and published articles in which the results had been presented.

The communication of individual results was a source of disagreement between the three categories, although there was a consensus about the necessity to plan and to anticipate this possibility. All the interviewees mentioned the need to train clinicians to deliver individual genetic results. They stressed the need for these results to be communicated by a physician, implying that he/she knows how to interpret the genetic data and can explain the significance of the results and their impact on clinical care. Several clinicians were convinced that the patients had agreed to provide samples on the assumption that they would receive individual feedback. Some suggested that the decision to communicate results should be made on a case-by-case basis and pointed out the difficulty in making this decision before data are available. The professionals distinguished between two situations: (1) benefit to the participant, a situation that clearly favours individual feedback, and (2) no recognised benefit, a situation that left the question open. It was pointed out that if the patient is informed that a particular genetic marker is associated with an increased medical risk, this patient is likely to ask about his/her own personal risk. It was also stressed that the participant should receive information

about the relative level of risk, the notion of uncertainty, as well as the predictive rather than absolute nature of genetic determinism. Indeed, individual genetic results might be negative for the patient due to the uncertainty of how he/she will interpret his result in term of personal risk. The physicians responsible for coordinating the project raised the issue of individual feedback and the need to consider the participants in a personalised manner, adapted to their situation, when communicating results.

Clinicians thought that using the term 'benefit' was an important factor in encouraging patients to engage in the research protocol. One physician said that it might lead the participant to think that the research would have practical personal repercussions. For researchers, the term 'benefit' could lead to confusion in the minds of participants concerning the chronology of the outcomes of research. They felt that it was the responsibility of the clinicians to explain the meaning of 'benefit' and to differentiate between the benefit associated with participation in terms of follow-up and the benefit that might result solely from the data generated by the research. The physicians coordinating the project stated that the benefits could not be summed up simply in terms of consequences of the results on healthcare but that they also consisted of improvements in patient management through participation in the research itself, with regular general and psychological follow-up, involving standardised evaluation of the status of infection and complications.

Participants' points of view

Option concerning the communication of results in the consent form In 121 consent forms analysed, 54% of the participants indicated their wish to be informed of the results, even if they had no immediate impact on their treatment. Only half of them provided their contact details or those of their physician. When personal contact details were provided, it was most frequently a telephone number, more rarely an address and exceptionally both. Among the 42% of participants who did not indicate their choice, one-fifth gave personal contact details. Only 4% clearly rejected the option of being informed of the results and did not leave contact details.

Expectations of participants in terms of result feedback In all, 2 centres agreed to distribute the questionnaire, which was returned by 125 participants. In total, 76% wished to receive individual and 71% wished to receive collective results (Table 1, question 1). Just 8% expressed no expectation of receiving any type of result. Less than one-third said that they regularly read the annual information document (Table 1, question 2). This was not due to distribution problems because only four participants commented that they were unaware of this document and regretted this. We found that 37% expected to receive results within one year and that 19% even expected results

Table 1 Answers of 125 HIV-infected treated participants in the APROCO cohort to 4 questions dealing with research results

	%
<i>Question 1: Do you expect to receive information about the results? For the whole group? Related specifically to yourself?</i>	
Global and individual	59.2
Individual only	17.6
Global only	12
None	8
Don't know	3.2
<i>Question 2: Do you read the annual document of information at the intention of the research participants and addressed by the physician?</i>	
Yes, occasionally	40.8
No, never	36
Yes, regularly	17.6
No reply	5.6
<i>Question 3: When do you think that the results for the genetic research protocol will be available?</i>	
Less than 6 months	19.2
6 months to 1 year	18.4
1 to several years	19.2
Don't know	43.2
<i>Question 4: What, in your opinion, are the advantages and disadvantages of having access to personalised genetic information? (Several responses possible)</i>	
Treatment adapted to my personal needs	76
Possibility of prevention	39.2
Understanding of disease progression	72
Intrusion in private life	4.8
Don't know	7.2
Other, specify	0

within six months (Table 1, question 3). A high percentage of the participants (39%) did not know when results might be expected. When asked about the possible advantages and disadvantages of having access to personalised genetic information, 76% cited the possibility of adapting the treatment to the person, 72% cited the possibility of knowing about the progression of the disease and 39% foresaw opportunities for prevention (Table 1, question 4). Only 7% had no opinions on this issue. The disadvantages were rarely mentioned, with intrusion into private life being cited in 5% of cases: no other disadvantages were mentioned. When questioned about their motivations for participating in research (Table 1, question 4), a high percentage (85%) answered that they hoped for discoveries that would be useful to all patients. The hope of discoveries useful for themselves was the next most frequent response (67%). They also cited the possibility of better follow-up (30%) and greater involvement in the management of their own disease (24%). The minimal nature of the constraints imposed was cited in 16% of cases. The motive for participation was rarely a desire to please the physician and never due to a passive attitude linked to a difficulty in

refusing. One patient cited 'recognition of the medical assistance I am receiving.'

Discussion

Whether results should be given to research participants is a complex question that is encountered in research in general and in research for genetic markers more particularly.^{11,12,27,28} There is an international consensus that overall results should be communicated to patients after publication and after being peer-reviewed by the scientific community.^{7,29} However, studies show that only a small number of clinical trials are actually published.^{10,16,17} In France, a law concerning patients' rights³⁰ made the transmission of global results to research participants mandatory in 2002.

In our study, the members of the APROCO cohort who agreed to participate in this pharmacogenetic study clearly expressed the wish to have access to both global and individual research results, even if they had no impact on their medical care. This reflects the need for feedback as an acknowledgement of their contribution to the research that may help them to better understand their disease. It probably also explains our results showing that patients take part in research for altruistic reasons, while hoping at the same time for personal benefits.

Most professionals involved in the APROCO research are in favour of informing participants of the global results. Feedback may be viewed differently according to the study population and the severity of the disease when research may generate new care and treatment options. This is particularly true for HIV-infected patients and for protocols that are presented as having potential benefits. It is difficult to predict individual behaviours even when faced with global results; some individuals will be tempted to identify their own results, and the uncertainty associated with these data might trigger anxiety. Genetic and HIV provided a combination, which favoured the emergence of demand for access to research results and the interaction between patients and the scientific community.

Our work underlines the importance of adapting the major ethical principles applied in clinical research³¹ to the specific issues raised by pharmacogenetics.^{5,6} Indeed, these principles should evolve with time. To fulfil the ethical issue of transparency with respect to information and consent, the initial information should be completed, if necessary, to take into account research developments, its outcomes and results. Out of loyalty to the patient, if the study changes considerably or new genes are studied, asking for a new consent should be considered. Furthermore, as in any other protocol, but in a more sensitive manner (due to the representation of genetic, its impact on the future well-being of the individual and his family), the respect for confidentiality and privacy is required as well as

the necessity to educate the patient on the nature of pharmacogenetic data in term of medical impact.^{5,6} This would allow the patients to decide to participate in the protocol in a truly informed way, knowing about the risk-benefit ratio, and to allow them to withdraw from the study at any time as a consequence of information given to them. The right not to know as well as the participants changing their mind, particularly in long-term studies, need to be considered. During the delivering of information and consent, this needs to be integrated from the start within the doctor-patient relationship. This is particularly important when dealing with data that are significant for the participants' health as added to the Helsinki declaration in Tokyo in 2004 on ethical principles for medical research involving human subjects³¹ and emphasise the need for research ethics committees to evolve in the accompanying of research protocols and cohorts.

Ethical issues of the initial information given to the participants: the uncertainty of benefit

To avoid false hopes, our results show that the term 'benefit' used on consent forms should be defined more accurately at the time of initial consent. It is advisable to differentiate a potential benefit associated with closer medical follow-up, which is inherent to the methodological requirements of the research, from the possible benefit associated with the results, that is the early detection of complications and the intrinsic efficacy of treatment. The latter is uncertain and remains subjective both scientifically and in terms of application delay. We think that it would be better to talk about 'possible benefit' and to avoid the term 'direct individual benefit' as previously recommended by the French law concerning biomedical research until 2004.³² Our results are compatible with the new formulation of the law proposed in 2004 in which the term 'expected benefit' is preferred.³³ This term conveys the idea of uncertainty about benefit. This is even more relevant given that this notion can change over time and depending on the research protocol. The questions raised in pharmacogenetics are sensitive because of the highly symbolic representation of genetics dealing with the individual privacy together with a familial dimension. There is also the uncertain nature of the individual benefit to the participant depending on the gene studied.

Furthermore, concerning the potential benefits issued from the research results, our study highlights three cases: (1) The benefit to the participant is obvious and the communication of results would not generate anxiety. The result might then be given to the participant. (2) The result might be useful for the patient's care but is associated with a poor prognosis and is predictive of an increased risk of morbidity or mortality. The principle of duty to inform^{34,35} should then be applied even though this is delicate. (3) The result has no demonstrated impact for care. Feedback should then be considered only if the participant has

expressed the wish to be informed of the results in the conditions proposed in the research protocol. In all cases, the participant's decision not to be informed should be taken into account remembering that his/her point of view can differ from that expressed initially. In addition, the most appropriate communication strategy needs to be defined. These situations show that, even if it is logical to tend towards giving research participants as much information as possible, it is not clear that this is beneficial for the patients. In APROCO, each patient was asked to state in the informed consent form whether he/she wished to be informed of the results.¹² This formulation does not distinguish between beneficial results and results associated with a poor prognosis. The APROCO research group currently thinks that the consent form needs to be revised so that it no longer asks participants whether they wish to receive their results, but instead informs them that the results will be transmitted via their clinical physician if they could have a recognised and validated clinical impact. This would allow doctors to explain the results and to modify them according to the patient's clinical situation and psychological state, as is the case with all medical test results. Thus, our work shows that results should be returned to participants as part of the doctor-patient relationship. So, results could be modulated by clinicians as outlined in the French Code of Deontology, which states that a patient's condition can temporarily be kept secret for his own protection.³⁶

Importance of continuously providing information

Our results highlight the importance of providing information regularly and continuously, to keep the participants updated of how research is progressing over time, to inform them about the choice of new markers and to discuss the expected benefits. Furthermore, the importance of delivering information continuously is to take into account the gap between the time in which the participants expect research results and the real time taken to obtain them.

This approach, which meets the demands of patients' associations, has been adopted in the APROCO cohort where information is provided through consultations and through a bulletin written for patients. Establishing a partnership between participants and researchers improves compliance with protocols. Furthermore, this attitude is necessary to ensure that the consent obtained upon inclusion remains informed and valid over time when scientific choices change.

Transfer of research results to clinical situations

These questions highlight the therapeutic orientation of clinical research³⁷ and the conditions for the use of pharmacogenetic research results in a clinical approach. Five essential conditions are recognised for the communication of individual results:^{29,38} the desire of the person

giving the sample to know, the scientific validation and confirmation of the results, the results having a significant implication for the health of individuals, the existence of means of prevention or treatment and the possibility of a consultation with a professional expert in the domain. Accordingly, it will be essential to determine who will evaluate the medical impact and how. As is the case in this study, a multidisciplinary steering committee (ethics experts, lawyers and representatives of patients' associations) could meet to identify the most significant results, to plan their validation, to decide whether to diffuse them individually and to organise the transition towards individual feedback. It is essential to separate the returning of global results from individual results. The time taken to validate the procedures for the transition from global to individual results should also be used to educate the participants about the consequences of having access to individual results. They need to be told about the impact on their healthcare and about the risks of undue pressure from employers, insurers, or both that may not be in their interest (benefit-risk ratio). This question relates to a fundamental ethical rule that, as for any other medical data, research data should not be communicated to third parties.³⁹

Once the choice to communicate results has been taken, it is necessary to revalidate the data in a nonanonymous fashion by accredited laboratories, which requires considerable financial and logistic organisation. This would involve ensuring the traceability of participants so that they can be contacted and the development of pedagogical tools adapted to clinical situations, as described for cancer patients.⁴⁰ The results of research in pharmacogenetics could be discussed during consultations, making it possible to place these results concerning polymorphisms (different from the situation for single-gene diseases) within the context of other clinical and biological results, thereby illustrating their relative impact on the overall management of the disease. Furthermore, the possibility of giving participants priority access to the therapeutic benefits of research should be considered.

In conclusion, in accordance with current discussions about the communication of results in clinical research, our work applied to pharmacogenetics in the field of HIV infection highlights the need to integrate into research protocols the ethical stakes relating to information procedures.

Acknowledgements

We thank Bruno Spire and Françoise Thuret for their help in developing and validating the questionnaire for participants, all those who participated in distributing this questionnaire at the centres and the patients of the APROCO cohort. We also thank all the professionals of the cohort who agreed to be interviewed. The following centres participated in the study (co-ordinators): Besançon (Dr Estavoyer, Pr Laurent, Pr Vuitton), Bordeaux (Pr Dupon, Pr Ragnaud),

Brest (Pr Garré), Caen (Pr Bazin), Corbeil Essonnes (Dr Devidas), Lyon (Pr Peyramond), Nancy (Pr May), Nantes (Pr Raffi), Nice (Pr Cassuto, Pr Dellamonica), Paris (Pr Bricaire, Dr Picard, Pr Herson, Pr Meyohas, Pr Rozenbaum, Pr Salmon Ceron, Pr Vildé), Poitiers (Pr Becq-Giraudon), Saint-Etienne (Pr Lucht).

The APROCO-COPILOTE Study Group is composed of the following: Scientific Committee: Steering Committee: Principal Investigators: C Lepout, F Raffi; Methodology: G Chêne, R Salamon; Social Sciences: J-P Moatti, J Pierret, B Spire; Virology: F Brun-Vézinet, H Fleury, B Masquelier; Pharmacology: G Peytavin, R Garraffo; Other members: D Costagliola, P Dellamonica, C Katlama, L Meyer, M Morin, D Salmon, A Sobel; DNA bank Monitoring Committee: C Lepout, F Raffi, I Theodorou, G Chêne, R Salamon, G Peytavin, F Brun-Vézinet, JP Moatti, F Thuret, C Hervé, G Moutel, S de Montgolfier, N Duchange, F Dreyfus-Netter, C Grillot-Courvalin. Events Validation Committee: L Cuzin, M Dupon, X Duval, V Le Moing, B Marchou, T May, P Morlat, C Rabaud, A Waldner-Comberoux; Project manager: C Lewden; Observers: M Garré, J-F Delfraissy, J Dormont, C Grillot-Courvalin, Y Souterrand, J-L Vildé; Data monitoring and statistical analysis: C Alfaro, F Alkaied, C Baresmes, S Boucherit, A-D Bouhnik, C Brunet-François, M-P Carrieri, A-S Chabaud, J-F Cocallenen, J-L Ecobichon, V El Fouikar, V Journot, R Lassalle, J-P Legrand, E Pereira, V Villes, R Winum, H Zouari; Promotion: Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Coordinating Action no. 7). Other supports: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT, ex APPIT), Sidaction, Ensemble contre le Sida, and associated pharmaceutical companies: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp and Dohme, Roche.

References

- Quirk E, McLeod H, Powderly W: The pharmacogenetics of antiretroviral therapy: a review of studies to date. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 98–106.
- Telenti A, Furrer H: The genetics HIV cohort of the Swiss HIV Cohort Study – facing the new challenges in medicine. *Ther Umsch* 2004; **61**: 613–618.
- Galvani AP, Novembre J: The evolutionary history of the CCR5-Delta32 HIV-resistance mutation. *Microbes Infect* 2005; **7**: 302–309.
- Martin AM, Nolan D, Gaudieri S et al: Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 4180–4185.
- Nuffield Council on Bioethics: Pharmacogenetics. *Ethical Issues* 2003, <http://www.nuffieldbioethics.org/>.
- Corrigan OP: Pharmacogenetics, ethical issues: review of the Nuffield Council on Bioethics Report. *J Med Ethics* 2005; **31**: 144–148.
- RMGA: Statements of principles on the ethical conduct of human research involving population, 2003, <http://www.rmgq.ca/>.
- Callies I, Moutel G, Duchange N, Sharara L, Herve C: Communication of the results to those participating in biomedical research. New obligations and interrogations in France. *Presse Med* 2003; **32**: 917–918.
- Fernandez CV, Kodish E, Weijer C: Informing study participants of research results: an ethical imperative. *IRB* 2003; **25**: 12–19.
- Mann H: Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002; **360**: 406–408.
- Partridge AH, Winer EP: Informing clinical trial participants about study results. *JAMA* 2002; **288**: 363–365.
- de Montgolfier S, Moutel G, Duchange N, Theodorou I, Herve C, Lepout C: Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients. *Pharmacogenetics* 2002; **12**: 667–675.
- Clarke A, English V, Harris H, Wells F: Ethical considerations. Report of the Ethics Sub-group of the Pharmacogenetics Working Party, Society of Pharmaceutical Medicine. *Int J Pharmaceutical Med* 2001; **15**: 89–94.
- Ast O, Luke W: Pharmacogenomics of HIV. *Curr Opin Mol Ther* 2004; **6**: 302–307.
- Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Phillips E, Mallal S: Pharmacogenetics of antiretroviral therapy: genetic variation of response and toxicity. *Pharmacogenomics* 2004; **5**: 643–655.
- Pich J, Carne X, Arnaiz JA, Gomez B, Trilla A, Rodes J: Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003; **361**: 1015–1016.
- Antes G, Chalmers I: Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 2003; **361**: 978–979.
- Appelbaum PS: Clarifying the ethics of clinical research: a path toward avoiding the therapeutic misconception. *Am J Bioeth* 2002; **2**: 22–23.
- Le Moing V, Chene G, Masquelier B et al: Definition of virologic response and the type of assay used for quantification of viral load may influence the proportion of responders to antiretroviral therapy. APROCO Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; **24**: 82–83.
- Duran S, Saves M, Spire B et al: Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *Aids* 2001; **15**: 2441–2444.
- Saves M, Raffi F, Capeau J et al: Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1396–1405.
- Spire B, Duran S, Souville M, Lepout C, Raffi F, Moatti JP: Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002; **54**: 1481–1496.
- Meyer L, Magierowska M, Hubert JB et al: Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression: relationship with viral load. The SEROCO Study Group. *Aids* 1997; **11**: F73–78.
- Dean M, Carrington M, Winkler C et al: Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996; **273**: 1856–1862.
- Wolf CR, Smith G, Smith RL: Science, medicine, and the future: pharmacogenetics. *BMJ* 2000; **320**: 987–990.
- Brockmoller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I: Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; **1**: 125–151.
- Clarke A, English V, Harris H, wells F: Ethical considerations. Report of the Ethics Sub-group of the Pharmacogenetics Working Party, Society of Pharmaceutical Medicine. *Int J Pharmaceutical Med* 2001; **15**: 89–94.
- Fernandez CV, Kodish E, Shurin S, Weijer C: Offering to return results to research participants: attitudes and needs of principal investigators in the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**: 704–708.
- NBAC: National Bioethics Advisory Commission: Report on research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance, 1999, <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.
- France: Law no 2002-303 of March 4, 2002 on the Rights of sick persons. JO Répub Franç no 54, 5 Mars 2002; p 4118 www.legifrance.gouv.fr.
- World Medical Association: *Declaration of Helsinki*. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: Tokyo, 2004, <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
- France: Law No 88-1138 of December 20th, 1988 on the protection of persons accepting biomedical research

- (Huriet-Sérusclat Law) revised July 25th, 1994. *Journal Officiel* 26 juillet 1994; 10747–10749. www.legifrance.gouv.fr.
- 33 France: Law no 2004-806 of August 9th 2004 on the new French public health politics. *JO Répub Franç*, August 11th 2004; 14277 www.legifrance.gouv.fr.
- 34 Hunter AG, Sharpe N, Mullen M, Meschino WS: Ethical, legal, and practical concerns about recontacting patients to inform them of new information: the case in medical genetics. *Am J Med Genet* 2001; **103**: 265–276.
- 35 Knoppers BM: Duty to recontact: a legal harbinger? *Am J Med Genet* 2001; **103**: 277.
- 36 France: Code de déontologie médicale. Decree no 95-1000 of september 6th, 1995 modified by decree no 97-503 of may, 21th 1997; Available from: www.conseil-national.medecin.fr.
- 37 Miller FG, Rosenstein DL: The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1383–1386.
- 38 Cazé-de Montgolfier S: Collecte, stockage et utilisation des produits du corps humain dans le cadre de recherches en génétique : état des lieux historique, éthique et juridique. Analyse des pratiques au sein des biothèques. *Thèse d'éthique médicale et biologique, Paris V*, 2002, Available from: www.inserm.fr/ethique.
- 39 Joly Y, Knoppers BM, Nguyen MT: Stored tissue samples: through the confidentiality maze. *Pharmacogenomics J* 2005; **5**: 2–5.
- 40 Julian-Reynier C, Welkenhuysen M, Hagoel L, Decruyenaere M, Hopwood P: Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003; **11**: 725–736.

ANNEXES

ANNEXE 1

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE : TITRE IV « TISSUS, CELLULES, PRODUITS DU CORPS HUMAIN ET LEURS DERIVES » DU LIVRE II « DON ET UTILISATION DES ELEMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN »

CHAPITRE Ier « PRELEVEMENT ET COLLECTE »

CHAPITRE III « PREPARATION, CONSERVATION ET UTILISATION DES TISSUS, DES CELLULES ET DE LEURS DERIVES »

ANNEXE 2 MODELES DE FORMULAIRES DE CONSENTEMENTS PROPOSES

**ANNEXE 1 CODE DE LA SANTE PUBLIQUE : TITRE IV
« TISSUS, CELLULES, PRODUITS DU CORPS HUMAIN ET
LEURS DERIVES » DU LIVRE II « DON ET UTILISATION
DES ELEMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN »**

CHAPITRE Ier « PRELEVEMENT ET COLLECTE »

Article L1241-1

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Le prélèvement de tissus ou de cellules ou la collecte de produits du corps humain sur une personne vivante en vue de don ne peut être opéré que dans un but thérapeutique ou scientifique ou de réalisation ou de contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou de contrôle de qualité des analyses de biologie médicale ou dans le cadre des expertises et des contrôles techniques réalisés sur les tissus ou sur les cellules ou sur les produits du corps humain par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en application du 1° de l'article L. 5311-2. Seuls peuvent être prélevés en vue de don à des fins thérapeutiques les tissus figurant sur une liste prévue à cet effet, à l'exception des tissus prélevés dans le cadre d'une recherche biomédicale.

Le prélèvement de tissus ou de cellules autres que les cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, ou la collecte de produits du corps humain en vue de don à des fins thérapeutiques ou en vue de réalisation ou de contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou en vue du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale ou dans le cadre des expertises et des contrôles techniques réalisés sur les tissus ou sur les cellules ou sur les produits du corps humain par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en application du 1° de l'article L. 5311-2 ne peut avoir lieu qu'à la condition que le donneur, dûment informé de l'objet du prélèvement ou de la collecte et de leurs conséquences et des risques qui y sont attachés, ait donné son consentement par écrit. Ce consentement est révocable sans forme et à tout moment. Toutefois, les conditions d'expression du consentement et d'obtention d'une autorisation prévues à l'article L. 1231-1 s'appliquent, lorsque la nature du prélèvement et ses conséquences pour le donneur le justifient.

Le prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse en vue de don à des fins thérapeutiques ne peut avoir lieu qu'à la condition que le donneur, préalablement informé des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement, ait exprimé son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Le consentement est révocable sans forme et à tout moment.

Article L1241-2

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Aucun prélèvement de tissus ou de cellules, aucune collecte de produits du corps humain en vue de don ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Article L1241-3

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1241-2, en l'absence d'autre solution thérapeutique, un prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse peut

être fait sur un mineur au bénéfice de son frère ou de sa soeur.

Lorsqu'un tel prélèvement n'est pas possible et en l'absence d'autre solution thérapeutique, le prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse peut, à titre exceptionnel, être fait sur un mineur au bénéfice de son cousin germain ou de sa cousine germaine, de son oncle ou de sa tante, de son neveu ou de sa nièce.

Dans tous les cas, ce prélèvement ne peut être pratiqué que sous réserve du consentement de chacun des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal du mineur informés des risques encourus par le mineur et des conséquences éventuelles du prélèvement par le praticien qui a posé l'indication de greffe ou par tout autre praticien de leur choix. Le consentement est exprimé devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Le consentement est révocable sans forme et à tout moment.

L'autorisation d'effectuer le prélèvement est accordée par le comité d'experts mentionné à l'article L. 1231-3 qui s'assure au préalable que tous les moyens ont été mis en oeuvre pour trouver un donneur majeur compatible pour le receveur et que le mineur a été informé du prélèvement envisagé en vue d'exprimer sa volonté, s'il y est apte. En ce cas, le refus du mineur fait obstacle au prélèvement.

Article L1241-4

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1241-2, en l'absence d'autre solution thérapeutique, un prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse peut être fait sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale au bénéfice de son frère ou de sa soeur.

Si la personne protégée fait l'objet d'une mesure de tutelle, ce prélèvement est subordonné à une décision du juge des tutelles compétent qui se prononce après avoir recueilli l'avis de la personne concernée lorsque cela est possible, du tuteur et du comité d'experts mentionné à l'article L. 1231-3.

Si la personne protégée fait l'objet d'une mesure de curatelle ou de sauvegarde de justice et si le juge des tutelles compétent estime, après l'avoir entendue, que la personne protégée a la faculté de consentir au prélèvement, celui-ci est subordonné à une autorisation du comité d'experts mentionné à l'article L. 1231-3, après recueil du consentement de l'intéressé dans les conditions prévues à l'article L. 1241-3. Hors les cas où la personne protégée a la faculté de consentir au prélèvement, celui-ci ne peut être pratiqué que dans les conditions prévues au deuxième alinéa du présent article.

En l'absence d'autre solution thérapeutique, le prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse peut, à titre exceptionnel, être effectué sur une personne protégée au bénéfice de son cousin germain ou de sa cousine germaine, de son oncle ou de sa tante, de son neveu ou de sa nièce. Toutefois, seules peuvent faire l'objet d'un prélèvement les personnes protégées qui font l'objet d'une mesure de curatelle ou de sauvegarde de justice et qui ont été reconnues comme ayant la faculté de consentir au prélèvement par le juge des tutelles compétent après avoir été entendues par celui-ci. Le consentement est recueilli et l'autorisation de prélèvement est délivrée par le comité d'experts dans les conditions prévues au troisième alinéa.

Avant de formuler l'avis mentionné au deuxième alinéa ou de délivrer les autorisations prévues aux troisième et quatrième alinéas, le comité d'experts mentionné à l'article L. 1231-3

s'assure que tous les moyens ont été mis en oeuvre pour trouver un donneur majeur compatible pour le receveur.
Le refus de la personne protégée fait obstacle au prélèvement.

Article L1241-5

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 27 Journal Officiel du 7 août 2004)

Des tissus ou cellules embryonnaires ou foetaux ne peuvent être prélevés, conservés et utilisés à l'issue d'une interruption de grossesse qu'à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques. La femme ayant subi une interruption de grossesse donne son consentement écrit après avoir reçu une information appropriée sur les finalités d'un tel prélèvement. Cette information doit être postérieure à la décision prise par la femme d'interrompre sa grossesse. Un tel prélèvement ne peut avoir lieu si la femme ayant subi l'interruption de grossesse est mineure ou fait l'objet d'une mesure de protection légale, sauf s'il s'agit de rechercher les causes de l'interruption de grossesse. Dans ce cas, la femme ayant subi cette interruption de grossesse doit avoir reçu auparavant une information sur son droit de s'opposer à un tel prélèvement.

Les tissus et cellules embryonnaires ou foetaux prélevés à l'occasion d'une interruption de grossesse, lorsqu'ils sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure, sont soumis aux seules dispositions des articles L. 1211-1, L. 1211-3 à L. 1211-7 et du chapitre III du présent titre. Les prélèvements à des fins scientifiques autres que ceux ayant pour but de rechercher les causes de l'interruption de grossesse ne peuvent être pratiqués que dans le cadre de protocoles transmis, préalablement à leur mise en oeuvre, à l'Agence de la biomédecine. L'agence communique la liste de ces protocoles, accompagnée le cas échéant de son avis sur ces derniers, au ministre chargé de la recherche. Celui-ci peut suspendre ou interdire la réalisation de ces protocoles, lorsque leur pertinence scientifique ou la nécessité du prélèvement n'est pas établie, ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

Article L1241-6

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Le prélèvement de tissus et de cellules et la collecte de produits du corps humain sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peuvent être effectués qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques et dans les conditions prévues au chapitre II du titre III.

Article L1241-7

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Les modalités d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat, et notamment :

- 1° La liste des tissus mentionnés au premier alinéa de l'article L. 1241-1 pouvant être prélevés, en vue de don à des fins thérapeutiques, sur une personne vivante ;
- 2° Les tissus et les cellules mentionnés au deuxième alinéa de l'article L. 1241-1 dont le prélèvement est soumis à l'une ou plusieurs des conditions prévues à l'article L. 1231-1 ;
- 3° Les situations médicales et les conditions dans lesquelles le prélèvement prévu à l'article L.

1241-6 est autorisé.

CHAPITRE III « PREPARATION, CONSERVATION ET UTILISATION DES TISSUS, DES CELLULES ET DE LEURS DERIVES »

Article L1243-1

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

A l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés. Lorsque ces produits cellulaires à finalité thérapeutique sont des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement, ils sont régis par les dispositions du titre II du livre Ier de la cinquième partie. Dans les autres cas, ce sont des préparations de thérapie cellulaire régies par les dispositions du présent chapitre, y compris lorsque les cellules humaines servent à transférer du matériel génétique.

Article L1243-2

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui s'assure du respect des dispositions du titre Ier du présent livre. L'autorisation est accordée pour une durée de cinq ans. Elle est renouvelable. Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation.

Article L1243-3

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 97 IV Journal Officiel du 11 août 2004)

Tout organisme qui en a fait la déclaration préalable auprès du ministre chargé de la recherche peut, pour les besoins de ses propres programmes de recherche, assurer la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés. Ces activités incluent la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est faite conjointement au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent.

Les termes "collections d'échantillons biologiques humains" désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.

Les organismes mentionnés au premier alinéa soumettent leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un comité, défini au chapitre III du titre II du livre Ier de la présente partie, qui a pour mission d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet. La déclaration est adressée au ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent, concomitamment à la soumission pour avis au comité. L'avis de ce dernier leur est transmis sans délai.

Le ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent peuvent s'opposer, dans un délai fixé par voie réglementaire, à l'exercice des activités ainsi déclarées si les conditions d'approvisionnement, de conservation et d'utilisation des tissus et cellules issus du corps humain ne présentent pas les garanties suffisantes pour assurer le respect soit des dispositions du titre Ier du présent livre, soit des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site, soit des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement. Ils peuvent également s'opposer à l'exercice des activités ainsi déclarées au regard de la qualité de l'information des participants, des modalités de recueil du consentement et de la pertinence éthique et scientifique du projet.

Le ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent peuvent à tout moment suspendre ou interdire les activités qui ne répondent plus à ces exigences.

Préalablement à la décision d'opposition, de suspension ou d'interdiction, le ministre chargé de la recherche recueille l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Par dérogation aux alinéas précédents, les activités visées au premier alinéa sont régies par les dispositions du titre II du livre Ier de la présente partie, lorsqu'elles sont mises en oeuvre dans le cadre d'un projet de recherche biomédicale au sens de l'article L. 1121-1.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est informée des activités de conservation ou de préparation à des fins scientifiques de tissus et cellules du corps humain réalisées sur le même site que des activités de même nature exercées à des fins thérapeutiques. Dans ce cas, la suspension ou l'interdiction de l'exercice des activités déclarées est de droit quand elle est demandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour des raisons de sécurité sanitaire.

Les organismes mentionnés au premier alinéa ne peuvent céder les tissus et cellules du corps humain qu'ils conservent ou préparent qu'à un autre établissement ou organisme qui a lui-même déclaré des activités similaires.

Article L1243-4

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Tout organisme qui assure la conservation et la préparation de tissus et cellules du corps humain en vue de leur cession dans le cadre d'une activité commerciale, pour un usage scientifique, y compris à des fins de recherche génétique, doit être titulaire d'une autorisation délivrée par le ministre chargé de la recherche, après avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 précitée. Une autorisation doit être obtenue dans les mêmes conditions par tout organisme qui assure la conservation et la préparation de

tissus et cellules du corps humain en vue de leur cession à titre gratuit pour un usage scientifique. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, l'autorisation est délivrée de manière conjointe par le ministre chargé de la recherche et le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent.

Les dispositions du présent article sont applicables aux organismes assurant des activités de conservation et de préparation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés.

Article L1243-5

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Les tissus ainsi que leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques et les préparations de thérapie cellulaire font l'objet d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après évaluation de leurs procédés de préparation et de conservation ainsi que de leurs indications thérapeutiques.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation.

L'Agence de la biomédecine est informée des autorisations délivrées en application du présent article.

Article L1243-6

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Les greffes de tissus et les administrations de préparations de thérapie cellulaire ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé. Lorsque ces activités sont d'un coût élevé ou nécessitent des dispositions particulières dans l'intérêt de la santé publique, elles ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, dans les conditions prévues au chapitre Ier du titre II du livre Ier de la sixième partie.

Toutefois, peuvent être utilisés par les médecins et les chirurgiens-dentistes en dehors des établissements de santé les tissus et les préparations de thérapie cellulaire figurant sur une liste arrêtée par le ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et après avis de l'Agence de la biomédecine, à condition qu'ils soient utilisés dans le respect de règles de bonnes pratiques arrêtées selon les mêmes modalités.

Peuvent être autorisés à pratiquer des allogreffes de cellules hématopoïétiques, selon les dispositions du chapitre II du titre IV du livre Ier de la sixième partie, les établissements de santé qui assurent des activités d'enseignement médical et de recherche médicale, ainsi que les établissements de santé liés par convention aux précédents dans le cadre du service public hospitalier. L'autorité administrative compétente délivre l'autorisation après avis de l'Agence de la biomédecine.

Les greffes composites de tissus vascularisés sont assimilées aux greffes d'organes et relèvent des mêmes dispositions.

Article L1243-7

(Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

La délivrance des autorisations prévues aux articles L. 1243-2, L. 1243-5 et L. 1243-6 est subordonnée à des conditions techniques, sanitaires ou médicales et, en tant que de besoin, financières, ainsi qu'à des conditions propres à garantir un fonctionnement conforme aux principes généraux énoncés par le titre Ier du présent livre.

Article L1243-8

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Le schéma d'organisation sanitaire prévu aux articles L. 6121-1 et L. 6121-4 est arrêté par l'autorité compétente après avis de l'Agence de la biomédecine lorsqu'il concerne l'activité d'allogreffes de cellules hématopoïétiques.

Article L1243-9

(inséré par Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 art. 12 a Journal Officiel du 7 août 2004)

Les modalités d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat, et notamment :

- 1° Les activités d'un coût élevé ou nécessitant des dispositions particulières dans l'intérêt de la santé publique prévues à l'article L. 1243-6 ;
- 2° Les conditions et les modalités de délivrance des autorisations prévues aux articles L. 1243-2, L. 1243-5 et L. 1243-6, ainsi que les conditions de modification, de suspension ou de retrait de ces autorisations par l'autorité administrative compétente ;
- 3° En tant que de besoin, les règles, notamment financières et économiques, propres à assurer le respect des dispositions du titre Ier du présent livre applicables à la préparation, la conservation, la transformation, la distribution et la cession des tissus et des préparations de thérapie cellulaire.

ANNEXE 2 MODELES DE FORMULAIRES DE CONSETEMENTS PROPOSES

I. DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

MODELE DE NOTICE D'INFORMATION DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Titre complet de l'Essai ou de l'étude : Numéro et acronyme du protocole Nom du promoteur Nom de l'investigateur coordonnateur
--

Cette notice d'information est rendue obligatoire par la loi pour toutes les recherches biomédicales (article L 1122-1 du Code de la santé publique).

Elle doit comporter certaines informations obligatoires :

1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;

2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;

3° Les éventuelles alternatives médicales ;

4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;

5° L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 (Comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 (Direction Générale de la Santé ou Afssaps) ;

6° Mention du droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenu par le médecin ;

7° Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121-1 ;

8° Mention du droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait ;

9° Indication des modalités de l'exercice du droit de la personne à être informée des résultats globaux de la recherche.

Cette notice d'information a pour but de bien faire comprendre au participant potentiel le but de l'essai ou de l'étude, en quoi cet essai ou cette étude consiste, les critères d'inclusion, les contraintes pour les participants, les risques prévisibles et les bénéfices escomptés. En outre, cette notice doit comporter certaines mentions relatives aux droits des participants et à l'exercice desdits droits.

C'est à l'investigateur ou au médecin qui le représente de présenter cette notice au participant éventuel et de lui expliquer son contenu.

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à l'essai/étude NOM NUMERO ET ACRONYME dont NOM DU PROMOTEUR est le promoteur.

Avant que vous décidiez de participer à cette essai/étude, il est important que vous lisiez attentivement et que vous compreniez cette notice d'information. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous voulez à votre médecin.

Il n'y a aucune obligation à participer à cette étude, c'est vous qui choisissez. Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude ou si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela ne changera en rien votre surveillance future.

Pourquoi cette étude ?

Il faut indiquer au participant éventuel l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche.

En quoi consiste cette étude ?

Il faut préciser les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.

Les éventuelles alternatives médicales doivent être détaillées.

Il est impératif d'utiliser un vocabulaire pratique qui pourra être compris aisément par le participant.

Il faut indiquer au participant de manière très détaillée le traitement qu'il recevra ou les actes qui seront pratiqués sur sa personne s'il accepte de participer à la recherche.

Qui peut participer ?

Préciser les conditions d'inclusion de manière très pratique en faisant ressortir clairement les critères de non-inclusion.

Que vous demandera-t-on ? (voir calendrier de l'essai/étude)

Cette partie permet de détailler le calendrier de la recherche, le nombre de visites, la durée du traitement, etc...

1) Visite de pré-inclusion : DATE

Après avoir lu cette notice d'information et avoir discuté de l'étude avec votre médecin, vous devrez, si vous êtes d'accord pour y participer, signer le formulaire de consentement qui confirme votre accord pour participer à cet essai.

Votre médecin vous examinera, des prises de sang seront effectuées : *par exemple* : « bilan sanguin de routine, sérologies hépatites, test de grossesse sanguin chez les femmes (prélèvement en tout de 5 tubes de 7ml), analyses d'urine ».

La notice doit indiquer la raison de la nécessité de chaque prélèvement et examen réalisé.

2) Visite d'inclusion semaine 0 (S00) :

3) Visites de Suivi : DATES

Prélèvements de matériel biologique

Il est important de détailler les prélèvements de matériel biologique effectués y compris les montants prélevés, ainsi que les modalités de stockage, en particulier le lieu et la durée du stockage.

Par exemple : « Des tubes seront prélevés à chaque visite pour : la conservation de plasma (1 tube), stockage de sang total (2 tubes) et dosage des antituberculeux (2 tubes). Ces tubes seront conservés sous forme congelée pour des analyses biologiques ultérieures à LIEU. »

A quoi serviront les prélèvements congelés ?

« En signant ce consentement vous acceptez que des prélèvements sanguins soient congelés et conservés pour faire une analyse de **EXPLICATION** ».

Paragraphe « **requalification des éléments** » en vue d'une application de la dérogation prévue à l'article L 1211-2 du Code de la santé publique : « Une partie du sang prélevé sera congelée et conservée dans la biothèque (collection d'échantillons sanguins congelés) de la recherche LIEU. Ces échantillons congelés seront utilisés pour vérifier éventuellement certaines données, réaliser des tests plus sensibles et effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques particulières dans la mesure où celles-ci permettraient de mieux comprendre l'évolution ou d'améliorer le traitement de l'infection par votre pathologie. Vous pouvez vous opposer à des recherches biologiques ultérieures, non prévues expressément au protocole de la présente recherche. Dans ce cas, les prélèvements seraient détruits à l'issue de la recherche. Si d'autres études, notamment génétiques, devaient être réalisées, votre consentement serait alors demandé ».

ATTENTION, ce paragraphe ne permet pas une requalification de facto. En l'attente d'un guide de bonnes pratiques et il est plus prudent de demander une dérogation au Comité de protection des personnes.

Calendrier de l'essai/étude :

Exemple :

	Pré-inclusion	S00	S02	S04	S08	S12	S24	S36	S48
Signature consentement	X								
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan sanguin de routine : biologie, sérologies...	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Analyse d'urine		X		X		X	X	X	X
Electrocardiogramme	X								
Prise de sang pour dosage des médicaments			X		(X)	X	X		
Prise de sang pour prélèvements congelés		X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan de XXXX	Selon calendrier défini par le médecin pour chaque patient								
Consultation de soutien			X	X					X
Nombre de tubes de 7 ml	5	7	8	6	7	8	9	6	7

Traitement de l'essai :

Si vous acceptez de participer à cette étude et si les résultats des prises de sang et des examens le permettent, le traitement qui vous sera prescrit sera le suivant :

Il est important de noter la fréquence des prises ainsi que tous les effets désagréables du traitement : nausées, maux de tête, diarrhées...

Il faut également indiquer les règles applicables pour les autres médicaments.

Le cas échéant :**Interdiction de participation simultanée à une autre recherche :****Période d'exclusion prévue :****Inscription dans le fichier national prévu à l'article L 1121-16 du Code de la santé publique :**

« Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la santé publique ».

Quels sont vos droits ?

En cours d'étude si, par exemple, votre état de santé se dégrade et que d'autres traitements sont préférables, ou si des effets indésirables le justifient, votre médecin pourra décider de vous faire arrêter les médicaments de l'essai à tout moment en continuant une surveillance. Indiquer les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche.

Vous avez le droit, garanti par la loi, d'avoir communication, au cours ou à l'issue de l'étude, des informations concernant votre santé détenue par le médecin investigateur de l'étude.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle NOM PROMOTEUR vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom A PRÉCISER SELON LES CAS. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de NOM le DATE et l'autorisation de l'autorité compétente PRÉCISER DGS OU AFSSAPS. Le promoteur de cette étude (NOM PROMOTEUR) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice conformément aux dispositions du Code de la santé publique. Le Code de la santé publique garantit, de plus, aux personnes ayant subi un préjudice du fait de la participation à une recherche une indemnisation.

Lorsque cette étude sera terminée, vous serez tenu informé personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles PRÉCISER MODALITES. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

Nom du médecin ayant remis la note d'information :

Hôpital :

Date : ... / ... / ...

Paraphe du médecin :

Paraphe du participant :

Je soussigné(e), Dr

Tampon du médecin

certifie avoir communiqué toute information utile concernant cet essai/étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Fait à , le

Signature du médecin

II. EXEMPLE DE CONSENTEMENT POUR L'UTILISATION A VISEE DE RECHERCHE D'ELEMENTS PRELEVES DANS UN AUTRE CADRE : INFORMATION ET CONSENTEMENT PREALABLES AU PRELEVEMENT

**Consentement pour l'utilisation du sang de cordon ombilical
dans un projet de recherche sur les cellules souches du sang**

A compléter et signer en 2 exemplaires (un pour la personne, un pour le médecin)

Madame,

Avec votre accord et si c'est possible, le sang du cordon de votre bébé sera prélevé suite à votre accouchement et utilisé à des fins de recherche médicale par l'équipe du Professeur NOM ET ADRESSE. Le projet de recherche a pour but de mieux connaître les cellules souches présentes dans le sang de cordon et de développer des méthodes qui pourraient un jour permettre de traiter certains déficits immunitaires. Ce projet n'aura pas de bénéfice pour vous ou votre bébé dans l'immédiat. Il est effectué dans un laboratoire à statut public agréé pour ce type de recherche. Par ailleurs, ce projet de recherche satisfait aux exigences scientifiques et éthiques en vigueur dans notre pays.

Les produits sanguins ainsi prélevés seront congelés et conservés à LIEU.

Le prélèvement de sang de cordon ne sera en aucun cas utilisé à visée thérapeutique ou commerciale. Les produits sanguins non utilisés seront détruits après réalisation du projet de recherche.

Pour des raisons de traçabilité, certaines données vous concernant, vous et votre enfant, seront transmises à l'équipe de recherche. Toutefois, votre identité et celle de votre enfant seront gardées confidentielles dans le service du docteur NOM ET LIEU, qui centralisera toutes les données ainsi que le formulaire de consentement. Seules les données rendues anonymes seront transmises à l'équipe de recherche. En outre, aucune publication sur les résultats de cette recherche ne mentionnera votre identité.

Vous êtes libre à tout moment de demander par simple courrier au DR NOM ET LIEU la modification ou la suppression des informations vous concernant, ainsi que la destruction du prélèvement s'il n'a pas encore été utilisé, sans encourir aucune modification de votre prise en charge médicale.

Votre consentement au don doit rester libre et volontaire et nous vous en remercions.

Votre refus sera sans aucune conséquence sur les soins qui vous seront prodigués, à vous et à votre bébé.

Le cas échéant : « J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche ».

Je soussignée,

accepte que le sang du cordon ombilical de mon enfant soit prélevé et utilisé pour le projet de recherche cité ci-dessus et que les données nécessaires mentionnées ci-dessus soient

transmises à l'équipe de recherche du Professeur NOM. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'exerce à tout moment auprès du Docteur NOM MEDECIN et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

Je certifie avoir lu attentivement ce formulaire et compris les informations fournies par le docteur NOM, auquel j'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai bien pris note du fait que je peux à tout moment revenir sur cette décision et interrompre ma participation, sans que cela change la qualité des soins dont mon bébé et moi ferons l'objet.

Inscrire la mention "lu et approuvé"

A LIEU, le DATE

Signature:

II. EXEMPLE DE CONSENTEMENT POUR L'UTILISATION A VISEE DE RECHERCHE D'ELEMENTS PRELEVES DANS UN AUTRE CADRE : INFORMATION ET CONSENTEMENT POSTERIEURS AU PRELEVEMENT

Consentement pour l'utilisation d'échantillons A PRECISER NOM DU PROJET DE RECHERCHE

A compléter et signer en 2 exemplaires (un pour la personne, un pour le médecin)

Madame, Monsieur,

Dans le contexte de votre prise en charge médicale, un geste chirurgical vous a été proposé. Vous avez bénéficié d'un examen appelé coloscopie ainsi que d'une opération qui a eu pour but d'enlever votre tumeur.

Dans le cadre de cet examen et de ce geste chirurgical, des prélèvements ont été effectués à des fins diagnostiques.

Avec votre accord et si c'est possible, certains de ces prélèvements, effectués à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, (coloscopie ou chirurgie), pourront être utilisés à des fins de recherche dans le domaine de la santé pour mieux comprendre et mieux prendre en charge les maladies de la sphère digestive par l'équipe du Professeur NOM ET ADRESSE. Ces recherches sont effectuées dans un laboratoire à statut public agréé pour ce type de recherche. Par ailleurs, ce projet de recherche satisfait aux exigences scientifiques et éthiques en vigueur dans notre pays.

En cas de résultats utiles pour vous ou vos proches, votre médecin traitant (généraliste ou spécialiste) sera informé.

Les produits et éléments ainsi prélevés seront congelés et conservés à LIEU.

Ces recherches se font uniquement sur les prélèvements d'ores et déjà réalisés dans le soin et ne nécessitent aucun geste supplémentaire.

Une partie de ces recherches pourra être réalisée dès à présent, d'autres le seront ultérieurement, en fonction des progrès des connaissances. Les produits et éléments ainsi prélevés ne seront en aucun cas utilisés à visée thérapeutique ou commerciale. Les produits et éléments non utilisés seront détruits après réalisation du projet de recherche.

Pour des raisons de traçabilité, certaines données vous concernant seront transmises à l'équipe de recherche. Toutefois, votre identité et celle de votre enfant seront gardées confidentielles dans le service du docteur NOM ET LIEU, qui centralisera toutes les données ainsi que le formulaire de consentement. Seules les données rendues anonymes seront transmises à l'équipe de recherche. En outre, aucune publication sur les résultats de cette recherche ne mentionnera votre identité.

Vous êtes libre à tout moment de demander par simple courrier au DR NOM ET LIEU la modification ou la suppression des informations vous concernant, ainsi que la destruction du prélèvement s'il n'a pas encore été utilisé, sans encourir aucune modification de votre prise en charge médicale.

Votre consentement au don doit rester libre et volontaire et nous vous en remercions.

Votre refus sera sans aucune conséquence sur les soins qui vous seront prodigués.

*Le cas échéant : « J'accepte qu'un examen des caractéristiques génétiques soit réalisé sur des produits et éléments issus de mon corps. Je comprends que la finalité et la nature de cet examen sont **INDIQUER FINALITE ET NATURE.** »*

Le cas échéant : « J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche ».

Je soussigné(e),
accepte que les produits et échantillons qui ont été prélevés dans le cadre de la coloscopie et de l'opération chirurgicale qui m'ont concerné et qui ne sont plus nécessaires au diagnostic, soient utilisés pour le projet de recherche cité ci-dessus et que les données nécessaires mentionnées ci-dessus soient transmises à l'équipe de recherche du Professeur NOM. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'exerce à tout moment auprès du Docteur NOM MEDECIN et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition. Je certifie avoir lu attentivement ce formulaire et compris les informations fournies par le docteur NOM, auquel j'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais. J'ai bien pris note du fait que je peux à tout moment revenir sur cette décision et interrompre ma participation, sans que cela change la qualité des soins dont je fais l'objet.

Inscrire la mention "lu et approuvé"

A LIEU, le DATE

Signature:
Fait à
Le

Signature patient

Tampon du médecin