

Sommaire

Éditorial	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Ivan Assenmacher Un pionnier de la Neuroendocrinologie	
Dossier	p. 7
• Recherche biomédicale : quelle procédure ? Petit précis (non exhaustif) à l'usage du chercheur	
Tribune libre	p.14
• Douleurs chroniques - nécessité et espoirs d'avancées thérapeutiques	
Journée Alfred Fessard	p.16
• Bernard Bioulac	
Assemblée Générale	p.18
Comptes rendus	
• Colloque "Priorité Cerveau"	p.22
• Colloques et réunions des clubs	p.24
Semaine du Cerveau	p.32
Vie de la Société	p.33
• Remises de prix	
10^e Colloque Marseille 24-27 mai 2011	p.34

10^e

Colloque

Marseille 2011
www.neurosciences.asso.fr

Recherche biomédicale : quelle procédure ? Petit précis (non exhaustif) à l'usage du chercheur

coordonné par Serge Pinto, Carine Cleren, David Blum

Ce dossier est réparti sur deux numéros : *Lettres* n° 39 et n°40.

INTRODUCTION

par Serge Pinto, Carine Cleren, David Blum

La recherche biomédicale recouvre des champs d'investigations variés, utilisant des termes multiples, des terminologies différentes, compliquées... Tel est le cadre général auquel doit se confronter le chercheur en neurosciences qui envisage des expérimentations sur l'homme sain ou le patient. Les cas de figure sont spécifiques aux recherches de chacun, pouvant relever d'une démarche administrative lourde mais nécessaire, visant avant tout à protéger les personnes se prêtant aux expérimentations.

Les procédures ont été énormément modifiées durant les 10 dernières années. Pour le mieux, dans le sens où le nombre des interlocuteurs a été réduit et les démarches uniformisées dans la plupart des cas. Malgré tout, ces modifications régulières n'ont pas permis aux chercheurs de systématiser leur procédure, les obligeant à une veille constante et vigilante vis-à-vis de la méthodologie à adopter et des textes de lois auxquels se référer.

L'expression la plus adéquate pour qualifier la recherche chez l'homme demeure la **recherche biomédicale**, même si le terme d'**essai clinique** est également utilisé. Le Code de la Santé Publique (CSP), dans son article L.1121.1, définit les recherches biomédicales comme "les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales". Les recherches biomédicales entrant dans le cadre des dispositions de la loi relative à la politique de santé publique n° 2004-806 du 09/08/2004, version consolidée du 27/03/2010, sont qualifiées de recherches **interventionnelles**, portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les tissus, les organes, les produits sanguins labiles, ou tout simplement, ne portant pas sur un produit de santé (essais hors produits de santé, HPS). C'est dans ce dernier cas que s'inscrivent donc nombre de protocoles expérimentaux en neurosciences. Par opposition à ces types de recherche, celles dites non-interventionnelles (actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle et inchangée) ou "visant à évaluer les soins courants" (actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle et inchangée, avec modalités de surveillance particulières) n'entrent pas dans le champ d'action de cette loi.

Dans ce contexte, aucune distinction n'est faite entre les différents types de recherches biomédicales interventionnelles, qui peuvent par conséquent relever autant d'une expérimentation très clinique, avec utilisation de médicaments par exemple, que d'une investigation électrophysiologique comportementale. Le but premier de la législation en vigueur est la protection des personnes participant à ces recherches, que les Comités de Protection des Personnes (le CPP remplace le CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale) se doivent d'être les garants d'application.

Si des procédures particulières sont une évidence en ce qui concerne les études cliniques pharmacologiques (nécessitant plusieurs phases de tests avant la mise sur le marché du nouveau médicament, AMM), nous autres, chercheurs neuroscientifiques utilisant des techniques d'exploration plus ou moins invasives, devons également nous plier à cette exigence judiciaire et légale. La méconnaissance du système d'évaluation, des structures, des documents et de la démarche générale peut vite se révéler pour tout un chacun le parcours du combattant... Beaucoup de termes sont obsolètes (recherche avec ou sans bénéfice individuel direct, CCPPRB...), et les autorités compétentes ne sont dorénavant plus plurielles, une tendance à la concentration décisionnelle tentant de "simplifier" les démarches.

Nous avons donc essayé de construire ce dossier sous la forme d'un guide pratique, non exhaustif, à l'usage du chercheur qui se demande comment "monter son dossier éthique". Différents intervenants ont participé à ce dossier, nous faisant bénéficier de leur expérience pratique et concrète, de leurs connaissances des textes de lois, de leur témoignage. Faire le point aujourd'hui sur la question ne préfigure pas forcément de la démarche qu'il faudra peut-être effectuer dans le futur, mais les modifications procédurales récentes permettent de penser qu'une uniformisation (européenne) de la législation pose dorénavant les bases d'une procédure clairement établie. ■

serge.pinto@lpl-aix.fr
carine.cleren@unice.fr
david.blum@inserm.fr

ENCADREMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE : FONDEMENTS ÉTHIQUES ET ÉVOLUTIONS JURIDIQUES

par *Mathieu Quintin*, Chef de projets de Recherche Clinique
Dépt. de la Recherche Clinique et du Développement - Assistance
Publique - Hôpitaux de Paris

Les annales de la médecine rapportent une multitude d'exemples "d'essais cliniques" conduits au cours des derniers siècles. Il faut pourtant attendre le milieu du 20^e siècle et l'horreur suscitée par la découverte des expérimentations nazies dans les camps pour que les premières règles éthiques en matière d'expérimentations cliniques soient affirmées.

Le code de Nuremberg⁽¹⁾, contenu dans le jugement rendu en 1947 par le tribunal américain chargé de juger les criminels nazis, contient un ensemble de règles qui constituent encore aujourd'hui les fondements éthiques de l'expérimentation clinique. Des notions aussi incontournables que le consentement libre du patient, l'évaluation du rapport bénéfice/risque et la possibilité pour le patient d'interrompre sa participation à tout moment y sont notamment présentes.

La communauté médicale formalisera sa volonté et son engagement en la matière en 1964 au travers de la déclaration d'Helsinki⁽²⁾. Votée dans le cadre de l'Association Médicale Mondiale, elle énonce les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. Cette déclaration, révisée à huit reprises, fait toujours référence.

En France, le vide juridique subsiste pendant encore deux décennies. La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988, initialement pensée pour autoriser les études de phase I sur volontaires sains et dont le champ d'application sera étendu aux recherches sur l'homme⁽³⁾, y met un terme. Cette loi, en écho aux textes évoqués précédemment, instaure notamment l'obligation d'informer les patients se prêtant à une recherche des risques et bénéfices qu'elle comporte et de recueillir leur consentement écrit. Elle introduit également dans le Code de la Santé Publique les notions de promoteur, d'investigateur, de recherche avec (BID) ou sans bénéfice individuel direct (SBID) pour le patient. Elle désigne les autorités compétentes auprès desquelles déclarer les recherches, les comités d'éthique à l'examen desquels soumettre les dossiers ou encore l'obligation pour le promoteur de couvrir les risques liés à la recherche (contrat d'assurance spécifique). Mais cette loi apparaît, au fil des ans, de moins en moins adaptée à la diversité croissante des recherches mises en œuvre, en particulier au regard de la place grandissante prise par la recherche académique portée depuis le début des années 90 par la mise en place de programmes de financement public (PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique).

La loi Huriet-Sérusclat reste à cette époque une spécificité française. À l'échelle européenne, une étape dans la

démarche d'harmonisation de l'encadrement des essais cliniques est franchie avec l'adoption de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001. Visant au "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 médicament à usage humain", son champ d'application est limité aux essais **interventionnels sur médicaments**.

La directive modifie en profondeur les modalités de saisine et le rôle des comités d'éthiques et des autorités compétentes pour la mise en œuvre des recherches, en particulier en établissant un régime d'autorisations délivrées pour ces dernières. La redéfinition des obligations en matière de vigilance au cours des essais est une autre de ses orientations majeures ainsi que l'instauration de bases de données publiques de recensement des protocoles.

Cette directive doit alors être transposée en droit national, ce qui en France entraîne la modification de la loi Huriet-Sérusclat. C'est ainsi que la nouvelle loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, à travers son volet sur la recherche biomédicale, refond le cadre juridique pour la conduite des recherches sur l'être humain. Elle est complétée par son décret d'application du 26/04/2006.

Le champ d'application de ce nouveau texte dépasse celui de la directive européenne. D'une part, la nouvelle loi relative à la politique de santé publique s'attache à couvrir l'ensemble des recherches, à savoir celles portant sur les médicaments mais également les recherches portant sur les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les produits biologiques (organes, cellules, tissus) ou encore celles ne portant pas sur un produit de santé (recherches en physiopathologie, en explorations fonctionnelles, en chirurgie etc.). D'autre part, ces nouvelles dispositions nationales modifient également l'approche en matière de classification des recherches. Si conformément à la directive européenne le texte de la nouvelle loi ne retient pas les notions de recherches BID et SBID héritées de la loi Huriet-Sérusclat, il introduit une disposition nouvelle concernant les recherches visant à évaluer les soins courants.

Ainsi, le Code de la Santé Publique distingue désormais :

1- les "*recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic et de surveillance*" (article L. 1121-1 du CSP). Ces recherches sont qualifiées de **recherches non interventionnelles**.

Il s'agit de recherches dans lesquelles des données et/ou échantillons sont collectés et analysés sans modification de la prise en charge du patient. Seules leur sont applicables les dispositions de la loi 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (autorisation délivrée par la CNIL) ainsi que le cas échéant celles contenues dans la loi de bioéthique du 6 août 2004 et relatives à la constitution de collections d'échantillons

biologiques humains (concept de changement de finalité des prélèvements).

2- les “recherches visant à évaluer les soins courants lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole” (article L. 1121-1 du CSP). Les “modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne doivent comporter que des risques et contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche” (article R. 1121-3 du CSP).

Ces recherches sont qualifiées de **recherches en soins courants**. Il s’agit, le plus souvent, de protocoles comparant des prises en charge diagnostiques ou thérapeutiques de routine mais n’ayant jamais fait l’objet d’une évaluation dans le cadre d’un essai comparatif, randomisé ou non. Les recherches sur médicament en sont exclues. Elles bénéficient d’un régime juridique allégé. Seule une soumission du dossier de la recherche auprès d’un CPP est exigée pour la mise en œuvre de ces essais ainsi que le respect des dispositions prévues dans le cadre de la loi du 6 janvier 1978 relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés, et le cas échéant à celles de la loi de bioéthique du 6 août 2004 (constitution de collections d’échantillons biologiques humains). Les démarches technico-réglementaires relatives à la promotion (monitoring, vigilance, assurance etc.) ou à l’autorisation délivrée par l’autorité compétente ne s’y appliquent pas.

3- Enfin, toutes les recherches ne relevant pas des dispositions 1 et 2 sont considérées comme des **recherches biomédicales** et l’ensemble des dispositions du titre II du Code de la Santé Publique leur sont applicables.

Ces 3 catégories déterminent les obligations réglementaires à satisfaire pour la conduite des recherches cliniques en France. Aussi, la distinction des procédures relevant de la prise en charge médicale habituelle de celles introduites spécifiquement par la recherche, sur laquelle cette classification est fondée, est un élément essentiel de la mise en œuvre d’une recherche clinique.

Les évolutions législatives récentes visant à instaurer une dimension d’expertises collectives des recherches (processus d’autorisation), une surveillance accrue (redéfinition des obligations en matière de vigilance), ou une meilleure lisibilité des essais en cours (enregistrement obligatoire des essais sur des bases de données publiques) ont assurément contribué à améliorer la sécurité des sujets inclus et la qualité des données analysées.

Elles ont aussi certainement alourdi pour l’ensemble des intervenants la charge administrative, entraînant une augmentation des délais nécessaires à la mise en place et à la gestion des études. De plus, si la législation actuelle met principalement l’accent sur les modifications apportées par les recherches à la prise en charge habituelle du patient, elle ne prend pas suffisamment en compte la natu-

re des risques, parfois très faibles, que ces changements induisent pour les patients.

C’est précisément dans le but de limiter la lourdeur technico-réglementaire imposée à des recherches cliniques à risques minimales qu’en France, certaines initiatives ont déjà été prises (dispositions allégées attachées aux recherches évaluant les soins courants) ou sont actuellement en cours de préparation (proposition de loi relative aux recherches impliquant la personne humaine⁽⁴⁾). L’encadrement de la recherche clinique n’a donc pas fini d’évoluer. ■

mathieu.quintin@sls.aphp.fr

⁽¹⁾ The Nuremberg Code [from *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10*. Nuremberg, October 1946 - April 1949. Washington D.C.: U.S. G.P.O., 1949-1953

⁽²⁾ WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html]

⁽³⁾ Pr François Lemaire – Lettre de la DIRC – 2007 – 2.

⁽⁴⁾ Rapport de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi, modifiée par le sénat, relative aux recherches clinique ou non interventionnelle impliquant la personne humaine –. M. Olivier Jardé

LES CPP (COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES)

par *Dr Frédéric Jover*, Responsable médical des Urgences Psychiatriques CHU Nice. *Remerciements au Dr Elizabeth Gaerdner pour toutes ces précisions au sujet des CPP.*

Les CPP sont avant tout des comités d’éthique de la Recherche, et au-delà des évaluations méthodologiques et scientifiques effectuées par ses rapporteurs, c’est dans cette perspective que seront donnés leurs conseils et avis. Cette donnée est d’importance en regard des attentes dans le parcours d’un travail de recherche.

Les CPP sont au nombre de 40 en France répartis sur 7 interrégions (la région V, sud méditerranée comprend par exemple, le Languedoc Roussillon, PACA et la Corse.)

La mission des CPP est essentiellement la **protection des personnes** qui participent à la recherche biomédicale. Les avis qu’ils délivrent ne peuvent être que favorables ou défavorables (dans ce cas, une procédure d’appel est proposée au promoteur). Pour comprendre le fonctionnement, il faut préciser que l’avis définitif est le plus souvent précédé d’une demande d’information complémentaire (DIM) et/ou demande de modification.

Un CPP est constitué de 14 membres titulaires et autant de membres suppléants, répartis en deux collèges, nommés par arrêté préfectoral.

Le Collège 1 comprend 7 membres appartenant au monde médical, médecins qualifiés en Recherche Biomédicale (= 4 dont un méthodologiste), médecin généraliste (1), pharmacien (1), infirmier(e) (1).

Le Collège 2 comprend 7 membres appartenant à la société civile, 1 qualifié en matière d’éthique, 1 qualifié dans le domaine social, 1 psychologue, 2 juristes, 2 représentants des usagers du système de santé ou des associations agréées de malades.

Le mandat des membres est de 3 ans renouvelables, mais au-delà de trois absences non justifiées d'un membre titulaire aux séances de ce comité, ce membre est réputé démissionnaire et sera donc remplacé.

Le fonctionnement consiste en des réunions mensuelles prévues à l'avance sur un planning prévisionnel de 15 mois et fourni en début d'année civile. À ces réunions, participent les titulaires et les suppléants. Chaque réunion est ouverte par une séance de formation et d'informations.

Le circuit d'un dossier (au sein du CPP sud méditerranée V) débute par la réception dans les dates limites du dépôt des dossiers pour la prochaine réunion, d'où l'importance de la planification de la prochaine réunion du CPP. Il est vérifié la présence des membres par mail pour obtenir le quorum qualitatif et quantitatif légal. La saisie est effectuée par trois rapporteurs : un rapporteur de chaque collègue et un avis méthodologique. Par exemple, le groupe de rapporteurs peut être constitué de la manière suivante : rapporteur éthique, rapporteur scientifique, rapporteur méthodologique. Une convocation est envoyée avec la grille d'analyse des dossiers. Les dossiers complets sont adressés aux rapporteurs et au président, des dossiers réduits aux autres membres afin que chaque membre étudie tous les dossiers mis à l'ordre du jour qu'il soit rapporteur ou non. Si nécessaire, un spécialiste ou un expert peut être sollicité. Au besoin, le promoteur est convoqué.

Le déroulement type d'une réunion :

- Vérification du quorum qualitatif et quantitatif.
- Émargement de chaque membre.
- Présentation de chaque rapporteur (éventuellement spécialiste) qui aura rempli l'ensemble de la grille.

> Discussion

- Délibération, éventuellement vote (si pas de consensus) = avis ou DIM (réponse du promoteur examinée ou non en séance).

> Rédaction d'un avis ou d'une DIM circonstanciée et motivée

> Envoi de l'avis ou de la DIM.

Si DIM : réception et examen de la réponse du promoteur par les rapporteurs et le président ou en séance plénière.

> Avis (favorable ou défavorable)

> Étude terminée (avis défavorable, fin d'étude, arrêt de l'étude).

> Archivage définitif pendant minimum 10 ans à partir de la date de la fin de l'étude communiquée par le promoteur.

Une attention particulière est portée dans les dossiers :

À l'information du patient : claire, simple, c'est-à-dire avec un formulaire complet compréhensible par le patient

À la protection des individus : au niveau individuel et collectif dans le cadre de la loi : L. 1121-2. Une recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain que lorsque l'intérêt des personnes est supérieur aux intérêts de la science – société, avec un rapport bénéfice/risque

favorable, occasionnant un minimum de douleur, de désagréments, de peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche (notamment pour les mineurs et majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement).

Pour les assurances ?

Pas de préconisation particulière par les CPP, mais présentes, larges et couvrant toute la durée de l'étude.

Pour les indemnités de participation ?

Le CPP ne donne pas d'avis en général, mais peut remarquer les indemnités insuffisantes. Elles consistent en un remboursement des frais exposés et de l'indemnisation liée aux contraintes subies. Elles sont versées par le promoteur et sont d'un montant total annuel limité (Ministre chargé de la santé). Le versement d'une telle indemnité est INTERDIT dans le cas des recherches effectuées sur les mineurs, les personnes sous protection légale, hors d'état d'exprimer leur consentement, privées de liberté, hospitalisées sans leur consentement et admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche.

L'anticipation des coûts ?

Le CPP ne donne aucun avis en raison de sa visée éthique, ces questions relèvent des délégations à la recherche clinique.

En conclusion, il convient de citer la proposition de la loi Jarde (janvier 2009) qui vise à étendre le périmètre de la loi aux recherches observationnelles et non interventionnelles afin de donner un cadre unique aux recherches médicales sur l'être humain, dans le souci de simplifier la démarche des chercheurs et de renforcer l'attractivité de la France en terme de recherches biomédicales. ■

jover.f@chu-nice.fr

LEXIQUE PRATIQUE

par Serge Pinto

Anonymat des sujets, confidentialité et Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL)

L'investigateur doit s'assurer que l'anonymat de chaque volontaire participant à l'étude est garanti. Aucune information permettant l'identification des personnes ne sera communiquée à des tiers autres que ceux, représentants du promoteur et du Ministère de la Santé (Afssaps, autorité compétente), réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tous tenus au secret professionnel).

Les données de la recherche biomédicale en question sont idéalement saisies sur un cahier d'observation dupliqué, les mentions référant aux patients rendus anonymes de la manière décrite par les investigateurs et les rédacteurs du dossier scientifique présentant l'étude. Les fichiers informa-

tiques utilisés pour réaliser la présente recherche seront également rendus anonymes selon des modalités expliquées dans le dossier. Le promoteur devra également faire une déclaration de la recherche à la CNIL. Le promoteur et l'unité de recherche dans laquelle se déroule la recherche devront se conformer à la méthodologie de référence MR-001 pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre de recherches biomédicales.

Arrêté d'autorisation de lieu de recherche

C'est la pièce qui autorise une structure à conduire et accueillir des recherches biomédicales. Autrefois délivrée par la DRASS (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales), cette autorisation est dorénavant attribuée par l'Agence Régionale de la Santé (ARS). Selon l'article R1121-13 du CSP, "la demande d'autorisation est adressée au directeur général de l'agence régionale de santé, ou au ministre de la défense lorsque les recherches sont réalisées dans des lieux relevant de son autorité, qui en accuse réception. Elle comporte les éléments suivants : 1) Les nom, qualités et fonctions du demandeur ; 2) Les nom, adresse et localisation du lieu de recherches ; 3) La nature des recherches envisagées ; 4) La description précise des éléments mentionnés à l'article R. 1121-11 ; 5) Les coordonnées du service de soins auquel il pourra être fait. 6) Les nom, diplôme et expérience du pharmacien mentionné au troisième alinéa de l'article L. 1121-13".

Assurance

Le promoteur doit souscrire une assurance garantissant sa propre responsabilité civile, ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'essai, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur, et ce pour toute la durée de l'étude. "Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche" (Article L1121-10 du Code de la Santé Publique, loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Attaché de recherche clinique

L'ARC est la personne idéalement compétente (ayant reçu une formation adéquate de niveau master au minimum) pour aider les investigateurs à rédiger, présenter et suivre les dossiers de recherche biomédicale. Surtout présente dans les Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Direction de Recherche Clinique (DRC), Centre d'Investigation Clinique (CIC), etc.

Autorité compétente

"Nul ne peut mettre en œuvre une recherche biomédicale sans autorisation de l'autorité compétente délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire" (Article L1123-8 du Code de la Santé Publique, loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique). Dans le cadre des recherches biomédicales auxquelles nous faisons référence dans ce dossier, l'autorité compétente est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Cahier d'observation

Il est d'usage que toutes les données de l'étude soient transcrites dans un cahier d'observation. Le cahier d'observation est rempli de manière indélébile ; les corrections nécessaires doivent être motivées et authentifiées, et la première inscription devra rester lisible. Ces cahiers sont remplis sous la responsabilité de l'investigateur principal et des co-investigateurs qui devront veiller à la fiabilité des données saisies. L'investigateur principal signe chaque cahier d'observation pour attester de son accord avec les données y figurant.

Centre d'Investigation Clinique

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des infrastructures de recherche clinique mises à la disposition des investigateurs pour y réaliser leurs projets de recherche clinique et en santé. Les CIC sont placés sous la responsabilité d'une double tutelle : la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et de l'INSERM. Un CIC est implanté dans un CHU, pouvant ainsi bénéficier de lits d'hospitalisation, de matériel d'investigation, du personnel soignant spécialement formé et qualifié aux bonnes pratiques de recherche clinique. Le CIC garantit ainsi la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et la qualité de la recherche.

Comité de Protection des Personnes

Autrefois appelé CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale), le CPP est un comité d'éthique de la recherche, donnant conseils et avis aux investigateurs dans le but de protéger les personnes qui participent à une recherche biomédicale. La circulaire de la Direction Générale de la Santé (DGS) n° DGS/SDIC/2006/259 en date du 15 juin 2006 aux Préfets de région / Directions régionales des affaires sanitaires et sociales, relative à la mise en place des comités de protection des personnes précise : "Une recherche biomédicale ne pourra plus désormais être mise en œuvre qu'à la double condition d'avoir reçu un avis favorable d'un comité de protection des personnes et d'une autorisation de l'autorité compétente". L'avis du comité a donc un caractère décisionnel et non plus consultatif.

Consentement éclairé des volontaires

Les volontaires seront informés des objectifs et des contraintes de l'étude, de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la quitter à tout moment. Lorsque l'essentiel de l'information aura été donné au sujet et lorsque l'investigateur se sera assuré qu'il a bien compris les implications de la participation à l'essai, son consentement écrit sera recueilli par un des investigateurs en deux exemplaires originaux. Un exemplaire original du formulaire d'information et de consentement signé sera remis au sujet.

Il est possible de donner une indemnité de participation aux sujets ayant participé à une recherche biomédicale. Les modalités d'attribution sont détaillées dans les dispositions législatives.

Dossiers administratif et scientifique

Globalement, il y a deux dossiers à constituer pour obtenir les autorisations nécessaires à la réalisation d'une recherche biomédicale. Le dossier scientifique, présentant et détaillant la recherche (contexte de l'étude, participants, méthodologies, résultats attendus...), doit être accompagné des notices d'information aux sujets, de la fiche de recueil de consentement et si possible d'une version du cahier d'observation. Le dossier administratif est composé des CV des investigateurs et des demandes d'autorisation à adresser à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et le Comité de Protection des Personnes. Un résumé et une notification de souscription à un contrat d'assurance sont également demandés.

Événement indésirable

Tous les événements indésirables spontanément rapportés par le sujet volontaire et/ou notés par l'investigateur ou son équipe au cours de l'étude, attendus ou inattendus, doivent être obligatoirement notés dans le cahier d'observation. Si un tel événement doit survenir, un résumé détaillé doit alors être établi (comprenant les renseignements sur le participant, les antécédents et les affections en cours, les traitements associés, la description de l'effet indésirable, une évaluation de sa gravité, sa date de survenue, sa durée, son délai de survenue, les mesures prises, les traitements symptomatiques mis en œuvre, l'hospitalisation éventuelle ou la prolongation d'hospitalisation liée à cet effet indésirable, les examens complémentaires réalisés et l'évolution, etc.).

Sont considérés comme événements indésirables graves les décès et tous les symptômes qui surviennent durant l'étude ou dans un délai raisonnable après celle-ci et : 1) mettant en jeu le pronostic vital, 2) nécessitant l'hospitalisation ou son prolongement, 3) entraînant des lésions ou séquelles irréversibles. Tout événement indésirable grave survenant durant l'étude doit être notifié au promoteur dans les 24 heures. Le promoteur assurera la transmission de cette information auprès de l'autorité compétente dans les 24 heures.



Quelle procédure pour les démarches légales en vue de la réalisation d'un protocole de recherche biomédicale : memento schématisé de la procédure générale

1. L'investigateur principal (qui ne peut être qu'un médecin) et les investigateurs associés (les chercheurs, par exemple) rédigent les dossiers scientifique et administratif.
2. Les investigateurs sollicitent une de leur tutelle de rattachement (EPST, Université, Direction de Recherche Clinique Hospitalière) pour être promoteur de leur étude. L'investigateur principal a la possibilité d'être le promoteur.
3. Le Promoteur attribue un numéro d'enregistrement au protocole. Cette étape peut prendre un certain temps, dépendant de la procédure d'évaluation du Promoteur face à un nouveau protocole (comité d'évaluation, vision de la direction). Il est raisonnable de compter entre une quinzaine de jours et un mois avant une réponse.
4. Le Promoteur envoie une lettre d'intention de recherche à l'Afssaps, qui attribue également un numéro d'enregistrement au protocole. Compter un mois avant toute réponse.
5. Le Promoteur souscrit à un contrat avec une compagnie d'assurance. Le montant de ce contrat dépend notamment du nombre de sujets sensés participer à l'étude, du nombre d'expérimentations que chaque participant doit effectuer, de la nature de leur implication, etc. Cette étape est relativement rapide. Compter une quinzaine de jours pour une réponse.
6. Le Promoteur fait parvenir une demande d'autorisation d'essai à l'Afssaps, parallèlement à l'envoi d'un dossier de demande d'avis au CPP. Aux deux demandes est jointe une copie du contrat d'assurance. Si le dossier de demande d'avis au CPP est envoyé avant la demande à l'Afssaps, l'avis (favorable de préférence) du CPP peut être transmis à l'Afssaps. Cette étape prend du temps. Il est assez rare de recevoir un avis favorable du premier coup. Les réunions étant mensuelles, il faut souvent attendre la réunion suivante pour avoir une validation définitive. Il est préférable de compter 2 mois avant une réponse de validation. Une notification de début (correspondant à la date de signature du premier sujet dans l'étude) et de fin d'étude est envoyé par le Promoteur à l'Afssaps et au CPP. Entre la première étape et le début de l'étude, un délai approximatif de 6 mois est assez réaliste.

Fichier national d'enregistrement des volontaires

Selon la recommandation de la Direction Générale de la Santé (DGS), et compte tenu du fait que les participants à l'étude sont souvent indemnisés, les participants peuvent être inscrits sur le fichier national d'enregistrement des volontaires participant à une recherche biomédicale. Peu de chose est préconisé sur cet enregistrement, son caractère obligatoire notamment. Il précise essentiellement l'exclusion des participants à toute autre recherche biomédicale pendant une période précisée par l'investigateur.

Investigateur principal

Il ne peut être qu'un médecin, dont le numéro d'ordre doit être précisé dans les demandes et dossiers présentés à l'autorité compétente et au CPP.

Modification substantielle de la recherche

Une étude doit être conduite conformément aux directives qui ont été décrites dans le dossier scientifique qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente. Si des modifications substantielles au protocole s'avèrent nécessaires, c'est-à-dire qui en modifient le sens ou les objectifs ou qui modifient les contraintes subies ou les risques encourus par les participants, elles doivent être tout d'abord soumises à l'avis du Promoteur de l'étude. Après réception de l'accord du Promoteur, ces modifications substantielles sont ensuite soumises à l'avis du CPP ayant examiné le protocole initial (le protocole amendé doit faire l'objet d'une version actualisée datée). Les formulaires d'information et de recueil du consentement du patient doivent être modifiés si besoin. Les modifications substantielles ne prennent effet qu'après l'avis favorable du CPP et notification à l'AFSSAPS. Les modifications mineures doivent être envoyées par l'investigateur principal au CPP et au promoteur, à titre d'information.

Promoteur

Le Promoteur est la personne physique (l'investigateur principal, par exemple) ou la personne morale (l'organisme de tutelle de l'investigateur principal, par exemple) qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le Promoteur peut être "institutionnel" quand la recherche ne poursuit pas un but lucratif, ou bien "commercial".

Où trouver des informations pratiques ?

Vérifier si la tutelle en question possède une "cellule éthique" (plutôt dans les EPST) ou une "direction de la recherche clinique" (plutôt dans les CHU) pouvant aider à la rédaction et la constitution des dossiers.

Les sites Internet des administrations impliquées dans la demande d'autorisation portant sur une recherche biomédicale mettent à disposition des utilisateurs des guides pratiques, les formulaires et exemples de documents à rédiger qui peuvent être trouvés aux adresses suivantes : www.afssaps.fr

www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/guide/accueil.htm

www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/comites/coordonnees.htm

www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/centres-d-investigation-clinique-cic

Dans tous les cas, ne pas baisser les bras et bon courage !! ■

serge.pinto@lpl-aix.fr

IRMf ET PRATIQUE : L'AUTORISATION DE LIEU DE RECHERCHE, UNE NÉCESSITÉ

par Jean-Luc Anton

Centre IRMf, Marseille (<http://irmfmrs.free.fr>)

Le Centre IRMf de Marseille est une plateforme technique de l'IFR 131 "Sciences du Cerveau et de la Cognition". Ce centre a pour vocation de permettre à la communauté scientifique et médicale, locale, nationale et internationale, publique et privée, de mener à bien des recherches dans le champ général des Neurosciences fondamentales et cliniques et de la Psychologie cognitive.

Dans le cadre des expérimentations réalisées au sein de notre plate-forme d'imagerie, voici les différentes étapes de la préparation et de la mise en place pratique d'un projet de recherche utilisant la technique de l'IRM fonctionnelle :

- Chaque équipe de recherche doit remplir un formulaire de présentation de son projet disponible sur notre site : <http://irmfmrs.free.fr/spip.php?article120>. Ce formulaire est avant tout un guide préparatoire des questions scientifiques, méthodologiques, techniques, administratives et financières auxquelles l'équipe de recherche doit être en mesure de répondre avant de démarrer son projet de recherche.
- Une réunion préparatoire est organisée, au cours de laquelle l'équipe de recherche présente et discute de son projet avec les spécialistes du centre IRMf afin de concevoir le protocole le mieux adapté à la question cognitive posée et aux contraintes méthodologiques et techniques inhérentes à l'expérimentation IRMf. Au cours de cette réunion, sont évalués la faisabilité du projet, les moyens techniques et méthodologiques à mettre en œuvre et les éventuels développements nécessaires.

Pour faciliter les démarches administratives inhérentes aux recherches biomédicales, notre centre IRMf a mis à disposition :

- L'arrêté du 14 avril 2009, établi par la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) déclarant notre plate-forme comme lieu de recherches biomédicales. Cet arrêté portant le numéro 2009-01, doit être joint à toute demande d'autorisation de recherche déposée auprès des cellules éthiques ou des CPP (voir : <http://irmfmrs.free.fr/spip.php?article154>).
- Un modèle de trois fiches à faire signer par les sujets avant chaque étude fonctionnelle : une notice d'information, un questionnaire médical, et un consentement éclairé (voir : <http://irmfmrs.free.fr/spip.php?article144>). Ces trois fiches devront être lues et remplies par le sujet en présence d'un médecin investigateur du projet.

De la même manière, avant d'autoriser le début de toute recherche, nous demandons aux expérimentateurs/investigateurs de bien vouloir nous fournir :

- une copie de l'accord du CPP, avec le numéro de cet accord,
- les noms du promoteur et de l'assureur,
- le nom et coordonnées de l'investigateur principal. ■

Jean-Luc.Anton@univmed.fr

Dossier à suivre dans le prochain numéro...