



HAL
open science

Le Comité de protection des personnes (CPP), carrefour des quiproquos

Jean-Paul Demarez

► To cite this version:

Jean-Paul Demarez. Le Comité de protection des personnes (CPP), carrefour des quiproquos. *Thérapie*, 2020, 76 (5), pp.389-402. 10.1016/j.therap.2020.12.016 . halshs-03123898

HAL Id: halshs-03123898

<https://shs.hal.science/halshs-03123898>

Submitted on 16 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THERAPIES

HEADING : Droit médical/Medical right

Le Comité de protection des personnes (CPP), carrefour des quiproquos

*The Committee for the Protection of Human Subjects in biomedical research, crossroads of
misunderstandings*

Jean-Paul Demarez*

Université Jean Monnet, 42100 Saint Etienne, France

Reçu le 31 aout 2020 ; accepté le 7 décembre 2020

***Auteur correspondant.** CERCRID, université Jean Monnet, 6, rue Basse des Rives, 42100 saint
Etienne, France

Adresse e-mail : jean-paul.demarez@wanadoo.fr (J.-P. Demarez)

Summary

The conditions for carrying out clinical experiments involved numerous and serious breaches of Hippocratic morality and of the rights of people subjected to research situations. The World Medical Association has recommended the prior intervention of an independent committee “for advice and guidance” to the medical researcher. This recommendation has been taken into consideration by the competent authorities of industrially developed countries, which have incorporated structures of this type into their legislation, each having their own dispositions in this domain. In this regard, European regulations leave each Member State free of their organization. Since 1988, French legislation has set up specialized committees, whose missions have changed over time. However, the interpretations that are made by most medical researchers of the nature and roles of this institution are characterized by significant misconceptions, misunderstandings and errors in view of what arises from a legal analysis. In contrast with that the name of “ethics committee” suggests, the Committees for the Protection of Participants (CPP) do not have to comment on the ethics of the trials, but must ascertain that the sponsors and investigators organize their research protocol in compliance with the law, both with regard to the rights of the participants and the obligations incumbent on them. While it is possible for the CPPs to give an opinion on the relevance of the research, this opinion does not make them either expert committees or scientific committees. The aim of this work is to reestablish an interpretation of the role of Committees for the Protection of Human Subjects that conforms to the law.

KEYWORDS

Ethics; Law; Institutional review board

Résumé

Les conditions de réalisation des expérimentations cliniques ont comporté de nombreuses et graves entorses à la morale hippocratique comme aux droits des personnes soumises aux situations de recherche. L'Association médicale mondiale a recommandé l'intervention préalable d'un comité indépendant “pour avis et conseils” au médecin chercheur. Cette recommandation a été prise en considération par les autorités compétentes des pays industriellement développés, qui ont intégré des structures de ce type dans leur législation, chacune ayant en la matière son génie propre. La réglementation européenne laisse d'ailleurs, à cet égard, à chaque État membre toute latitude pour s'organiser. La législation française a, depuis 1988, mis en place des comités spécialisés, dont les missions ont pu évoluer au fil du temps. Toutefois, les interprétations qui sont faites par la

plupart des médecins chercheurs de la nature et des rôles de cette institution se caractérisent par de notables méprises, des malentendus et des erreurs au regard de ce qui ressort d'une analyse juridique. Contrairement à ce que laisse entendre l'appellation la plus courante, les comités dénommés CPP n'ont pas à se prononcer sur l'éthique des essais, mais à s'assurer que promoteurs et investigateurs organisent leur protocole de recherche pour respecter la loi, tant en ce qui concerne les droits des participants, que les obligations qui leur incombent. S'il est possible aux CPP d'émettre un avis sur la pertinence de la recherche, ce regard n'en fait ni des comités d'experts, ni des comités scientifiques. Le but du présent travail est d'en restituer une lecture conforme au droit.

MOTS CLÉS

Ethique, Droit, Comité de Protection des Personnes

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale pour la sécurité des médicaments et des produits de santé

CCNE : Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie

CCPPRB : Comité consultatif pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CPP : Comité de protection des personnes

FDA : *Food and Drug Administration*

ONIAM : Office national d'indemnisation des accidents médicaux

ICH : *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*

IEC : *Independent Ethics Committee*

IRB : *Institutional Review Board*

NIH : *National Institut of Health*

USA : *United States of America*

Introduction

Créé par la loi de santé publique de 2004 à partir d'une structure précédente définie par la loi Huriet (le CCPPRB), revu et corrigé par la loi Jardé, le Comité de protection des personnes ou CPP demeure une institution dont le caractère est largement méconnu et source de quiproquos.

Le but du présent travail est d'en exposer la nature et les missions, telles que la loi les organise, ceci ne conduisant pas forcément à la vision que peuvent en avoir les professionnels de la recherche clinique.

Nous allons tour à tour aborder la naissance du concept de « Comité d'éthique » et sa transformation en droit français. Il importe ici de différencier le droit de l'éthique. Il est alors possible d'envisager la définition juridique de la nature et des missions des CPP, débarrassées des erreurs d'interprétation les plus souvent commises.

Le regard de comités dans l'activité du médecin expérimentateur

Le premier en date, le comité Green

Il résulte d'un incident d'audience. Lors des procès médicaux de Nuremberg, en 1947, 23 accusés se voyaient reprocher par un tribunal militaire états-unien des activités présumées criminelles, et notamment le fait « d'avoir pratiqué dans les prisons du Reich, sur des civils ou des militaires, et sans le consentement de ceux-ci, des expériences au cours desquelles avaient été commis meurtres, brutalités, cruautés, tortures, atrocités, et autres actes inhumains en violation des règlements de la Haye, des conventions de Genève, des lois et coutumes de guerre et des lois des nations civilisées » [1]. Au cours des débats, Robert Servatius, avocat du principal accusé, Karl Brandt, produit un article publié dans le magazine Life [2], rapportant une expérimentation sur le paludisme réalisée dans un pénitencier de l'Illinois. Il interroge un témoin sur l'acceptabilité des expérimentations en milieu carcéral, établissant un parallèle entre les essais effectués à Dachau [3], et reprochés à son client, et ceux effectués à la même époque aux USA. Andrew Ivy, représentant aux procès l'Association médicale américaine, suggère l'intervention d'un comité pour examiner les aspects éthiques de la recherche américaine. Le gouverneur de l'Etat de l'Illinois, Dwight H. Green [4] accepte de constituer ce comité. Le comité considère que les prisonniers étaient tous volontaires,

qu'ils ont bénéficié de réductions de peine ou d'aménagements de leurs conditions de détention. La participation à la recherche était pour eux une façon de se réhabiliter en servant la société, certains d'entre eux étant des criminels.

On pouvait s'interroger sur la validité de certains consentements, sans doute exprimés sous la pression de l'institution pénitentiaire, mais, pour autant, il n'était pas possible d'affirmer qu'un essai sur des prisonniers, même en temps de guerre, était contraire à l'éthique dès lors que ces conditions étaient observées. Les conclusions du rapport rédigé par le comité permettaient de réfuter toute similitude, du point de vue éthique, entre les atrocités commises dans les camps nazis et les tests médicaux réalisés dans les prisons, à la même époque, aux États-Unis.

Il en résultait dix conditions nécessaires, la première étant la capacité juridique de consentir pour que l'expérimentation puisse être effectuée sur un sujet humain, condition réinterprétée par les médecins sous la forme d'une obligation de recueillir le consentement. Ces dix points deviendront un texte, dénommé « Code de Nuremberg », qui subira postérieurement de notables altérations [5].

Le comité indépendant créé par l'Association médicale mondiale

En 1964, l'Association médicale mondiale, réunie en assemblée générale à Helsinki, énonce des « recommandations pour guider les recherches portant sur l'Homme ». Ces recommandations sont destinées à se surajouter à la morale Hippocratique, dès que les modalités de la relation de soins entre le médecin et le malade deviennent expérimentales. Il est également admis que l'expérimentation puisse être purement cognitive, sans dimension thérapeutique. La déclaration d'Helsinki initiale ne comporte pas de mention d'un comité d'examen. Il faut attendre la révision opérée à Tokyo [6,7], en 1975, pour le voir apparaître. Il est dès lors recommandé au médecin chercheur de « clairement définir » le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation « dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet pour avis et conseils ». Ce protocole « devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées » et indiquer que les principes énoncés dans la Déclaration ont été respectés.

Ce comité est à l'origine dit « indépendant », et non « d'éthique », il émet à la demande du médecin chercheur et à son intention « avis et conseils ».

Le *National Research Act* et les IRB

Les dix points du « Code de Nuremberg » furent très peu pris en compte par les médecins chercheurs du monde scientifiquement développé. À partir de la fin des années 1950, certains médecins étatsuniens [8] relèvent, par quelques publications, la pratique fréquente de manquement à l'éthique dans les essais cliniques. On constate au fil du temps la croissance du volume d'essais critiquables émanant d'institutions réputées. Les règles éthiques proposées tant par les NIH que par les autorités académiques sont, la plupart du temps, négligées ou ignorées, notamment en ce qui concerne l'information et le consentement des personnes soumises à la situation de recherche, voire des prises de risque avec leur santé ou leur vie. Certaines études très critiquables attirent l'attention de la presse, et tout particulièrement, en juillet 1972, l'étude de Tuskegee. Débutée en 1932, elle portait sur 400 patients appartenant à la même population de métayers africains-américains pauvres. Il s'agissait d'un observatoire sur l'évolution naturelle de la syphilis, mis en place jusqu'à la mort du dernier patient inclus. Les sujets n'étaient pas traités, même lorsqu'en 1943 la pénicilline est devenue le traitement efficace de cette maladie. Le comité nommé pour analyser cette étude [9] retiendra qu'aucun consentement valide n'a été obtenu.

Ce scandale conduit le Congrès à se saisir de l'affaire, tout ceci aboutissant à la définition de principes éthiques [10] destinés à guider la recherche clinique, sur lesquels va se fonder une réglementation fédérale élaborée à partir du *National Research Act* [11]^a. En découle notamment la création de l'*Institutional Review Board* (ou comité institutionnel d'examen) [12].

Ce comité a le pouvoir d'approuver (ce qui correspond à une autorisation) la recherche, de demander des modifications de son protocole, notamment en matière de sécurité, ou de la désapprouver, décision devant être motivée vis à vis du promoteur et des investigateurs. Il peut décider de ré-examens périodiques, notamment en matière de risques.

Son pouvoir d'intervention vise les conditions de sélection des personnes, l'évaluation des risques, l'information et le consentement, la liberté du sujet à accepter ou refuser, les garanties apportées en matière de confidentialité, les dédommagements prévus en cas de préjudice inhérent à la recherche.

Un comité peut être disqualifié par la FDA. L'IRB n'a pas pour mission de définir le bien et le mal, de distinguer le moral de l'immoral, et de questionner sur les considérations éthiques devant inspirer la conscience des médecins expérimentateurs. A partir des valeurs identifiées par le rapport Belmont et de la réglementation en vigueur, il est chargé de la protection des droits et du bien-être des personnes participant à une recherche. S'il existe aux USA des comités d'éthique siégeant dans

^a Il concerne les recherches cliniques publiques mais les recherches privées ne tarderont pas à être influencées notamment par le jeu des AMM de médicaments.

les hôpitaux pour prodiguer avis et conseils aux professionnels de santé rencontrant une difficulté, la mission des IRB n'est pas de cette nature, et ce ne sont pas des « comités d'éthique ». Ils remplissent un rôle de police administrative au sein de leur institution.

L'intervention d'un comité extérieur va battre en brèche l'opinion couramment partagée dans la communauté médicale de l'époque selon laquelle la meilleure protection du sujet face à une situation expérimentale est l'intégrité morale du médecin chercheur.

« La mise en place de ces comités représente le début de la fin de la croyance naïve dans l'intégrité des investigateurs. Et ceux qui persistent à reconnaître cette intégrité commencent-ils à comprendre le conflit d'intérêts inhérent aux différents rôles incombant à une même personne, le médecin comme thérapeute, le médecin comme chercheur » [13].

La fonction des IRB est intéressante à retenir ici. D'une part parce que, sous la forme de « *good clinical practices* » véhiculées par les firmes pharmaceutiques américaines, la réglementation fédérale va franchir l'Atlantique, d'autre part, parce qu'une étude clinique réalisée en dehors des USA ne sera, à partir de 1981, prise en considération qu'à la condition, à défaut de suivre la réglementation états-unienne, de respecter la version de 1975 de la déclaration d'Helsinki, et donc d'avoir fait l'objet de l'avis d'un comité indépendant [14].

Les comités d'éthique en France à l'apparition des bonnes pratiques cliniques

Dans une communication à l'Académie nationale de médecine faite en 1977 [15], un auteur préconisait la mise en place de comités d'éthique ayant pour finalité « d'assurer :

- la protection des sujets d'expérience (homme bien portant ou malade) et donc de la société ;
- la protection également du chercheur, contre son excès de zèle, le faisant bénéficier de l'expérience des membres du comité, mais aussi, dans le cas d'accident imprévisible, la sauvegarde de sa réputation, vis à vis des critiques d'un public mal informé et d'une presse à la recherche du sensationnel ;
- enfin la protection des autorités qui ont laissé faire les essais, et des industriels qui les ont demandé. »

Ayant pris conscience des intérêts d'une telle structure, certains médecins hospitaliers vont en susciter la création, soit pour se préoccuper des aspects éthiques des recherches entreprises au sein de leur service ou de leur hôpital, soit dans le but de contrôler les études proposées à leurs collègues

par les industriels du médicament, soit encore pour publier leurs travaux dans les revues scientifiques anglo-saxonnes. Les firmes pharmaceutiques internationales ne manqueront pas d'y faire appel, faute de structure officielle de ce genre. Mais, dès le début, va se manifester une différence culturelle entre les USA et la France. Le comité « à la française » [16] est, à l'origine, un conseil de notables hospitaliers rassemblés par cooptation qui vont « dire l'éthique » s'agissant des protocoles d'essais cliniques qui leur sont présentés. Le mode de fonctionnement tend vers l'autorégulation par les pairs, semblant préférable à un système d'encadrement administratif externe, comme conforme à la tradition d'indépendance du corps médical. Celui-ci se considère mieux placé que quiconque pour identifier les problèmes moraux soulevés par tel protocole, et proposer les solutions « conformes à l'éthique ». L'idée d'accepter des membres profanes ne rencontre pas une adhésion totale : « Ces membres des comités d'éthique ne cachent pas qu'ils redoutent l'arrivée de personnes qui pourraient être à l'origine de dissonances dans un chœur qui a été, jusqu'ici, favorable à la recherche » [17]. Différentes enquêtes ont été réalisées sur ce phénomène hospitalo-universitaire [18]. Dans un avis de 1979, le Conseil national de l'ordre des médecins en approuvait la création [19]. Dès sa mise en place, le CCNE préconisait « qu'il soit obligatoire de soumettre [à un comité d'éthique] tout essai sur l'homme visant à évaluer une intervention d'ordre curatif, préventif ou diagnostique » [20]. Le rôle du comité serait de vérifier l'existence de prérequis, la valeur scientifique du projet, le caractère acceptable du bilan risque-avantage de la recherche, l'existence d'un consentement de la personne participante manifesté par une convention écrite et signée.

Soulignons ici que, jusqu'en 1990, (date de la publication du décret d'application de la loi dite Huriet-Sérusclat), en matière de traitement expérimentaux, les médecins hospitaliers reproduisaient les habitudes qu'ils avaient dans la situation de soins. L'usage conduisait à ne pas informer le patient, ou alors de façon fragmentaire, sur le caractère expérimental du traitement qui lui était administré. La situation du patient hospitalisé n'a d'ailleurs pas le caractère d'un « contrat de soins », mais celui du statut d'usager du service public, qui, à cette époque, ne conduit pas à exprimer un consentement sur quoi que ce soit dès lors qu'on est admis dans un lit d'hôpital public.

Dans le cadre d'un mouvement visant à améliorer la qualité, l'efficacité et la sécurité des spécialités pharmaceutiques, la France, par la voix de la Direction de la pharmacie et du médicament [21], l'Europe, sous l'action d'un comité spécialisé [22] le monde industriel, dans le cadre d'une conférence réunissant des représentants des autorités compétentes états-unienne, japonaise et européenne et des industriels de la pharmacie [23] se lancent, chacun de leur côté mais de façon coordonnée, notamment dans la production de bonnes pratiques cliniques, destinées à assurer la qualité des essais cliniques de médicaments visant leur mise sur le marché.

Le texte français a initialement le caractère d'un guide technique, émanant d'une autorité administrative, destiné aux acteurs sociaux concernés. Il ne manque pas de prévoir l'avis d'un « comité d'éthique ». L'expression est mise entre guillemets, avec cette précision : « ce terme « comité d'éthique » a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature : il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leurs compétences ». L'appellation disparaîtra, par la suite, du vocabulaire juridique ou réglementaire français, ce qui n'est pas sans signification.

Les responsabilités de ce comité, saisi par l'investigateur, sont évoquées. Il y a un rôle consultatif.

Dans le même mouvement, les bonnes pratiques cliniques ICH [24] consacrent un chapitre à une institution dénommée « *Institutional review board/independant ethics committee (IRB/IEC)* ». Elle est ainsi définie, de la façon la plus générale possible, afin de correspondre aux différentes situations rencontrées : « Une structure indépendante (comité d'examen, ou comité institutionnel, régional, national ou supra national) constituée de professionnels médicaux ou scientifiques, et des professionnels non médicaux ou scientifiques, ayant la responsabilité d'assurer la protection des droits et du bien-être des personnes incluses dans un essai, et de garantir au public que cette protection résulte, notamment, de l'examen et de l'approbation, ou bien de l'avis favorable du comité sur le protocole et ses amendements, sur la méthode et le document utilisés pour obtenir le consentement informé des personnes participantes ». Les textes émanant d'ICH ont un caractère purement conventionnel, mais ont vocation à être pris en compte dans des dispositions de nature législative ou réglementaire. La directive européenne « bonnes pratiques cliniques » [22] vise à remplir cet objectif. Elle comporte à l'intention des États membres, dans le but d'une transposition [25], diverses définitions et dispositions.

La définition d'un « comité d'éthique » reprend celle proposée par ICH. Elle limite l'intervention du comité à un avis et non une approbation. Conformément à la nature d'une directive en droit communautaire, la directive renvoie aux États membres le soin d'en remplir les objectifs par leurs propres dispositions. Cette directive sera postérieurement remplacée par un règlement [26], destiné, lui, à être intégré in extenso dans la législation de chaque Etat membre. Le règlement renvoie au droit national les modalités de l'évaluation de la recherche par un Comité indépendant, et l'organisation de celui-ci.

De l'éthique au droit

Quiconque aborde le concept d'éthique^b de la recherche et de droit de la bioéthique s'aventure en terrain mouvant, surtout dans un espace aussi restreint. Il est possible d'avancer, en schématisant à l'extrême, qu'éthique et droit constituent des constructions normatives de nature différente ayant une préoccupation identique : rendre possible la vie en société.

Que ce soit dans le domaine de l'éthique ou du droit, ériger une chose en norme, c'est la constituer en référence. L'éthique renvoie à la conscience morale de chacun, à son sens du devoir, à sa connaissance du bien et du mal, en référence aux valeurs et aux principes pris en considération dans sa communauté à la condition qu'il y adhère. La sanction, d'essence morale, renvoie au tribunal de sa conscience, comme au jugement de sa communauté. Le droit est constitué de règles impératives et impersonnelles, résultant du débat démocratique, s'imposant à chacun par la puissance publique et l'institution judiciaire, peu importe que l'obéissance résulte de l'esprit civique ou de la peur des sanctions. Il est ordonné vers la réalisation de buts que la société lui assigne, destiné à atteindre des objectifs précis ou à préserver certaines exigences sociales. Les règles de droit n'ont pas de rôle éducatif et ne fonctionnent pas comme des recommandations morales. Mais les rapports entre ces deux corps de règles constituent l'objet d'un débat constant. Deux éminents juristes s'y sont, au siècle dernier, illustrés, Léon Duguit recommandant d'extraire du droit toute référence morale ou métaphysique, Georges Ripert soulignant l'interprétation des deux disciplines, le droit, même dans ses parties les plus techniques, étant vivifié par la morale. Dans le cas particulier des « recherches impliquant la personne humaine », Georges Ripert semble l'emporter. La médecine n'est pas une science neutre, libre de toute référence à des valeurs, et restreinte, d'une part à la physiologie, et de l'autre à une réglementation en organisant l'exercice. Ce n'est d'ailleurs pas une science, mais une pratique s'appuyant sur des connaissances scientifiques. Le malade n'est pas réductible à un organisme biologique dont le bon fonctionnement dépend du savoir et des moyens techniques dont dispose le médecin, mais un patient vivant au singulier sa maladie. Le médecin a, vis-à-vis du malade, la connaissance et le pouvoir que celle-ci procure, et le devoir d'humanisme médical. À ce propos, il existe des principes dégagés par la communauté médicale,

^b Ethique/morale ? L'un de racine grecque (êthika) l'autre latine (moralis). Ces deux mots signifient, à l'origine, les mœurs. Jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle ils étaient interchangeables. Certains aujourd'hui leur trouvent des sens différents : l'éthique signifie la réflexion sur les questions fondamentales de l'agir humain, la morale, l'application à l'action de cette réflexion. L'une est un questionnement, l'autre une norme impérative.

Selon Comte-Sponville « la morale porte sur le Bien et le Mal considérés comme valeurs absolues ou transcendantes, l'éthique sur le bon et le mauvais, considérés comme valeurs relatives à un individu, un groupe, une société, et immanentes » (Comte Sponville A., *Morale ou éthique* lettre internationales, n°28 printemps 1951:11-17).

sous l'appellation de morale hippocratique, rassemblant les devoirs que le médecin doit respecter dans ses rapports avec ses confrères et ses patients^c.

L'exercice de la médecine est resté sous l'influence de cette morale (devenue éthique)^d.

Parallèlement, la loi du 4 mars 2002 [27] installe un système fondé sur une autre logique. Elle définit un ensemble de droits dont dispose le malade s'agissant de la protection de sa santé, et de façon corrélative, les obligations qui en résultent pour les professionnels et les établissements de santé. Il ne s'agit plus de principes moraux mais de règles juridiques. Il est possible de préciser ainsi les différences entre une règle éthique, une règle déontologique et une règle de droit. La règle éthique est un précepte qu'un médecin décide individuellement de suivre ou de ne pas suivre dans sa pratique professionnelle, une règle déontologique permet de sanctionner un médecin ne respectant pas les devoirs de sa profession, une règle de droit organise les rapports entre les individus, ouvrant notamment des droits aux victimes de la méconnaissance de ces règles. Une règle éthique ne peut servir de fondement à une décision judiciaire. La loi dite Huriet-Sérusclat procède d'une logique similaire, au regard de la bioéthique. La morale médicale, devenue l'éthique médicale, et la déontologie professionnelle des médecins ne se confondent pas avec la bioéthique. Cette dernière a pu être définie comme « une réflexion pluridisciplinaire portant sur les problèmes éthiques et sociaux posés par le développement des sciences de la vie et de la santé, qui étudie les problèmes moraux soulevés par la recherche biologique, médicale ou génétique ». En matière d'expérimentation clinique, la communauté des médecins chercheurs a dégagé des principes moraux s'appliquant à cette situation particulière se différenciant de la pratique médicale courante. Les procès médicaux de Nuremberg ayant fait la démonstration que l'humanisme hippocratique ne constituait qu'un faible rempart contre la barbarie, il est apparu nécessaire à l'Association médicale mondiale de formuler des recommandations s'adressant à la conscience des médecins chercheurs, en énonçant des devoirs qui doivent les guider lorsque le traitement qu'ils administrent à des malades a un caractère expérimental. À cette époque (1964), et pour longtemps, la communauté médicale voit cependant dans l'expérimentation thérapeutique une modalité particulière de l'exercice de la médecine. L'expérimentation se confond pour elle avec l'acte de soins. Mais nous

^c Ces principes ont été institutionnalisés par l'existence d'un ordre professionnel et d'un code de déontologie. Précisément parce que, relevant de la libre adhésion du praticien, ils n'étaient pas forcément respectés par l'ensemble. Définis par la profession à l'usage de ses membres, ils n'ouvraient aucune possibilité de recours pour les patients victimes de leur irrespect de la part du médecin. Relevons que « l'Ordre des médecins est chargé du maintien des principes de moralité, de probité, de compétence et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine, à l'observation des devoirs professionnels et des règles édictées par le Code de déontologie » (art. L.4121-2 CSP).

^d En 1966, l'ordre national des médecins a tenu le 2^{ème} congrès international de morale médicale, puis en 1991 le 3^{ème} congrès international d'éthique médicale, moment du changement d'appellation.

sommes bien là dans le domaine de la bioéthique, et le caractère transgressif que constitue, pour les philosophes, l'expérimentation humaine apparaît peu aux acteurs de la recherche clinique, légitimés par le fait d'être à la poursuite du progrès. À la suite de la réflexion de l'Association médicale mondiale sur l'éthique de la recherche clinique apparaît un autre document clef, le rapport Belmont (1979). Toutefois ce document est plus ambigu. Il décrit des « principes éthiques et des lignes de conduite pour la protection des sujets humains dans la recherche ». Mais sa finalité n'est pas de définir le bien et le mal, le moral et l'immoral, de questionner sur les considérations éthiques devant inspirer la conscience du médecin chercheur. Les principes qui s'y dégagent avaient pour finalité la mise en place d'une politique publique de l'expérimentation clinique se traduisant par des réglementations fédérales. On passait ainsi, tout du moins aux USA, de l'éthique au droit.

En France, une éthique institutionnelle de la recherche clinique a été énoncée par le deuxième avis du Comité national d'éthique nouvellement créé. Puis, en 1988, un rapport du Conseil d'État [28], constatant que « l'éthique qui demeure évidemment nécessaire ne suffit pas », considère indispensable « de mettre en place des règles [de droit] et des institutions ».

Il s'avérait impossible de laisser l'expérimentation clinique relever des seuls principes éthiques définis précédemment et de la conscience du chercheur. D'une part, il apparaissait que les essais cliniques étaient réalisés la plupart du temps à l'insu des malades impliqués. De l'autre, la réglementation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments imposait la réalisation d'essais sans perspective thérapeutique (purement cognitifs) lesquels constituaient, au regard du droit pénal, l'infraction de violence volontaire, le sujet serait-il consentant. Le droit pénal sanctionne en effet les atteintes au corps de la personne, la justification de celles commises par un médecin étant que les atteintes qu'il entreprend sont réalisées dans l'intérêt du malade.

Il était donc indispensable de recourir à la loi.

S'il décide de participer à un essai clinique (et nul médecin n'est contraint de le faire) le médecin va être confronté à un double système normatif. Le premier est constitué des valeurs auxquelles il adhère, pour organiser ses rapports avec la personne se prêtant à l'expérimentation. Ce peut être la déclaration d'Helsinki, le rapport Belmont, l'avis du CCNE, ou tout autre système, y compris un mixage des uns et des autres. Il peut ainsi estimer contraire à l'éthique les essais purement cognitifs, les essais contre placebo, les essais impliquant des pathologies graves etc. Les essais de médicament contre placebo ne sont estimés éthiques au regard de la déclaration d'Helsinki qu'à la condition que n'existe pas de traitement confirmé à la disposition des patients du pays où a lieu l'essai... ce qui a, évidemment, des conséquences méthodologiques, et se heurte à la réglementation de l'AMM des médicaments. Tous ces systèmes de valeur ont en commun le caractère impératif du « consentement éclairé », celui, précisément que la communauté des

médecins pratiquant des essais cliniques antérieurement au 28 décembre 1988 estimait inconciliable avec la psychologie des patients français.

Le propre des règles éthiques étant leur adaptabilité et leur souplesse, le médecin chercheur peut très bien, dans des cas précis, en conscience et de son propre chef, s'abstenir de rechercher le consentement de tel ou tel participant.

Le deuxième système normatif, en France et depuis décembre 1988, est législatif et réglementaire. Il autorise les essais cliniques sous la réserve de respecter les conditions énumérées par la loi, système assorti de sanctions pénales en cas d'irrespect de certaines de ces conditions. La loi et la réglementation forment ici un tout, non négociable, non adaptable, assorti de sanctions pénales.

Même s'ils sont ici, en la matière, issus de considérations éthiques, les devoirs énoncés initialement pour guider la conscience du chercheur se sont transformés, dans l'intérêt de la société pour qui la recherche clinique représente une voie du progrès, d'une part en droits dont est détenteur l'individu soumis à la situation de recherche, de l'autre en obligations juridiques pour les promoteurs et investigateurs.

Les comités mis en place par la loi Française

Le CCPPRB

Le CCNE avait proclamé, en 1984, un « devoir d'essai » rendant morale la démarche expérimentale du fait de l'intérêt qu'elle présente pour la société, sous réserve de sa rectitude méthodologique^e, et du respect des droits du sujet de recherche.

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales^f, dite « loi Huriet », semble réaliser une conciliation entre deux concepts antinomiques, nécessité de l'expérimentation d'une part, droits des personnes de l'autre. Dans cette optique, elle autorise « les recherches biomédicales » sous la réserve que soient respectées des conditions garantissant les droits et la sécurité des personnes participant. Même si les

^e Répondant à l'aphorisme popularisé par Jean BERNARD « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ».

^f Cette loi a été considérée par beaucoup comme la première des « lois de bioéthique ». Créée par les journalistes et reprise par le monde politique, cette expression à laquelle les juristes ont dû s'habituer a tout de l'oxymore, mot définissant une figure de style réunissant deux mots en apparence contradictoires, ici loi et éthique.

travaux parlementaires font référence à la Déclaration d'Helsinki, le texte est sans conteste du domaine du droit et non de l'éthique.

Parmi les dispositions qu'elle met en place, la loi crée un organisme nouveau, le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Les travaux parlementaires font apparaître clairement qu'il ne s'agit pas d'un Comité d'éthique [29].

La loi ayant rendu autonome la situation expérimentale vis à vis de la situation de soins, elle organise des rapports différents de ceux qui caractérisent l'exercice de la médecine entre les acteurs de la recherche (promoteur et investigateur(s) d'un côté, de l'autre personne participant).

Le comité est donc chargé de vérifier que les garanties que prévoit la loi pour les personnes sont remplies avant de donner son avis, celui-ci étant défavorable s'il n'en est rien [30] ou pas suffisamment.

Il s'intègre dans le contrôle de la mise en place des recherches, c'est-à-dire de façon distincte, d'une part, des conditions juridiques aux termes desquelles la loi autorise une recherche, de l'autre de la qualité scientifique du projet. Mais « tout au plus peut-il vérifier que les chercheurs se proposent de respecter les règles imposées par la loi » [31] en l'absence de pouvoir de suivi, et du rôle de police administrative spéciale dévolu à l'autorité compétente (ici le ministre).

Différentes questions relatives au sens des mots et au contexte à considérer vont opposer dès l'origine les conceptions des professionnels de la recherche biomédicale et les analyses juridiques. Nous reviendrons sur ce point à la fin du présent travail.

Les comités sont « composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques » [32], cette variété des compétences, apparaissant comme un gage d'indépendance.

On peut y trouver douze membres titulaires et autant de suppléants.

Il s'agit d'une autorité administrative indépendante par rapport au corps médical pratiquant les recherches, mais où l'on constatera la prépondérance des scientifiques y participant.

Le CPP

Différents points de la loi Huriet soulevant des difficultés, et notamment des difficultés d'interprétation au regard de leurs pratiques, aux investigateurs institutionnels, ceux-ci profitent de la nécessité de transposition en droit interne de la directive « bonnes pratiques cliniques » pour faire

valoir leurs revendications⁹. La loi du 9 août 2004 [25] répond à leurs demandes. Elle opère un changement dans le champ d'application de la protection des personnes en matière de recherche biomédicale. Elle identifie, à la place des deux catégories définies par la loi Huriet (études avec, et sans, bénéfice individuel direct) trois types nouveaux, dont seul le premier est constitutif d'une « recherche biomédicale » organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. Les deux autres types, recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, recherches visant à évaluer les soins courants n'entrent pas dans le dispositif législatif. Les recherches biomédicales nécessitent un avis favorable du CPP et l'autorisation de l'administration compétente, les recherches « soins courants » impliquent l'avis favorable d'un CPP et une information de l'administration.

Elle remplace, en particulier, le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) par le Comité de protection des personnes (CPP). La disparition du mot « consultatif » de l'appellation fait immédiatement conclure par la plupart que l'avis devient une autorisation, position renforcée par le fait que, selon la directive européenne, il n'est plus possible de mettre en place une recherche sans avoir obtenu l'avis favorable d'un CPP. Nous verrons plus loin le caractère erroné de cette analyse, du point de vue du droit.

La loi de Santé publique de 2004 modifie sensiblement la composition du comité. Elle sépare les 14 membres en deux collèges distincts, l'un qu'on pourrait qualifier de scientifique, comportant particulièrement l'intervention « d'une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie », le second rassemblant les autres compétences, avec la participation d'une personne « représentant d'associations de malades ou d'usagers du système de santé ». Un équilibre des pouvoirs conduit à faire en sorte que lorsque le président appartient à un collège, le vice-président est issu de l'autre.

Les conditions de validité de la recherche comportent des changements relatifs à :

- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir préalablement au consentement des personnes, la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement devant être justifiée ;
- l'éventualité d'un délai de réflexion séparant le consentement du début de la recherche, ou d'une période d'exclusion interdisant de participer simultanément à une autre recherche ;

⁹ Notamment celles énumérées dans la « plateforme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades », adoptée par le Conseil d'Administration de la société de réanimation de langue française, 23 mai 2000, in *Med/science* 2001;17:1031-10.

- la pertinence de la recherche : s'ajoute un avis sur le caractère satisfaisant des bénéfices et des risques attendus et du bien-fondé des conclusions [relatives à ce rapport bénéfice/risque]. Le projet de loi prévoyait que le CPP devait se prononcer sur la conception méthodologique du protocole, ce qui n'a pas été retenu ;
- les modalités de recrutement des participants.

Les missions se complètent d'une intervention sur :

- les caractéristiques des lieux où se déroulera la recherche en termes de moyens humains, matériels et techniques, de leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes, et, plus précisément de l'existence, si nécessaire, d'une autorisation administrative ;
- la constitution d'une collection d'échantillons biologiques, et, lorsqu'elle existe, l'éventuel changement substantiel de finalité au regard du consentement initial quant à leur utilisation ;
- toute modification substantielle du protocole, le comité s'assurant qu'un nouveau consentement ne s'avère pas indispensable ;
- les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes dont le comité doit être informé parallèlement à leur déclaration à l'autorité compétente.

Il en est de même pour les évènements et les effets indésirables, qui peuvent nécessiter une modification de l'information et du consentement soumis à la vérification du comité. L'évolution législative à ce propos s'est caractérisée par un accroissement des tâches confiées au CPP. Ce fut particulièrement le cas avec la loi de 2004 prévoyant la déclaration au comité « des évènements et des effets indésirables » ainsi que des faits nouveaux, non d'ailleurs pour en effectuer une analyse mais pour « s'assurer si nécessaire que les personnes participant à la recherche en ont été informées et qu'elles confirment leur consentement ». Tout semble s'être passé sans que les parlementaires ne mesurent l'ampleur du travail ainsi constitué, dévolu à une structure composée de membres bénévoles, et disposant de moyens administratifs souvent modestes.

La saisine du CCPRB était faite pour le compte de l'autorité compétente par l'investigateur, celle du CPP résulte de l'initiative du promoteur ou, sous son contrôle, de l'investigateur coordonnateur. Simplifiant les démarches lorsqu'il s'agit d'un promoteur industriel, la disposition les complique, pour les études institutionnelles. L'initiative de la recherche, dans cette seconde situation, est rarement le fait du promoteur, mais la plupart du temps d'un investigateur.

Le CPP rend un avis (art. L1123-6CSP) et l'autorité compétente une autorisation postérieure à cet avis (art. L1123-8). Le pouvoir de police administrative spéciale en matière de recherche relève de l'autorité administrative compétente.

Ainsi que le remarquent des professionnels des essais cliniques [33] réunis en atelier, la loi santé publique de 2004, en définissant les études « soins courants » visait à « définir un cadre spécifique facilitant la mise en œuvre de projets peu interventionnels ». Mais « la finalité de ce cadre particulier n'ayant pas toujours été bien comprise par les différents acteurs de la recherche clinique, l'objectif louable initial n'avait pu finalement être atteint ». D'où la proposition Jardé ayant « pour objectif de rendre plus lisibles les différentes catégories de recherche, de faciliter la mise en œuvre de recherches peu interventionnelles et d'intégrer dans le champ de la loi les recherches non-interventionnelles ». Lors des travaux parlementaires, ce but poursuivi par les professionnels sera ainsi caractérisé par plusieurs sénateurs « la loi affaiblit les dispositions destinées à protéger les personnes dans le seul but de faciliter les recherches » [34].

La loi nouvelle [35] crée trois catégories de recherches qu'il est possible de schématiser ainsi, celles destinées à acquérir des connaissances sur un produit nouveau (médicament ou dispositif) en vue de sa mise sur le marché, (dites comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle) constituant la première catégorie, la deuxième est faite de recherches interventionnelles « ne comportant que des risques et des contraintes minimales », faisant appel à des moyens déjà évalués, la troisième, « recherches non interventionnelles », dites également observationnelles, constituée la plupart du temps d'études épidémiologiques (que l'évolution législative et réglementaire postérieure limitera aux études épidémiologiques prospectives)^h.

S'agissant de la première catégorie, la définition peut faire l'objet de deux lectures. L'une vise, stricto sensu, une étude comportant un médicament ne faisant pas l'objet d'une AMM, car, dès lors que les produits utilisés à des fins expérimentales font l'objet d'une AMM, et que l'indication figurant sur l'AMM est respectée, il ne s'agit pas « d'une intervention non justifiée par une prise en charge habituelle ».

^h Le décret n°2017-884 du 9 mai 2017 organise, pour ces études de 3ème catégorie, la compétence du CPP pour les études prospectives, et celle du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) pour les études rétrospectives. Un décret n°2020-567 du 14 mai 2020 modifiera le nom de ce nouveau comité, par une appellation rendant compte de ses champs de compétence: «Comité d'éthique et scientifique pour les recherches, les études, et les évaluations dans le domaine de la santé», ou CESREES. Reste à définir ce qu'il convient d'entendre par là, sa mission étant de « se prononcer sur le caractère d'intérêt public d'un traitement de données à caractère personnel à des fins de recherche d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé ».

L'autre, plus conservatoire, étend à toute étude comparative utilisant des médicaments la qualification catégorie un. C'est ainsi que, par exemple, l'estime le promoteur AP-HP.

À l'initiative du promoteur, les études de première catégorie font l'objet d'un avis du CPP et d'une autorisation de l'ANSM.

Les études de deuxième catégorie sont possibles après avis favorable du CPP, celui-ci devant toutefois vérifier auprès de l'ANSM que le risque tel que l'envisage le promoteur est bien minime.

Les études de troisième catégorie relèvent d'un avis favorable du CPP.

Dans le cas où ce dernier a des doutes quant à la catégorie où ranger l'étude présentée, la qualification définitive s'opère sous l'arbitrage de l'ANSM.

Une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine « chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP » est créée, elle désigne le comité chargé d'examiner tel projet.

La loi Jardé modifie peu le rôle des CPP, ajoutant la vérification de « l'absence d'opposition » remplaçant le consentement informé dans les études de 3^e catégorie. Ce remplacement d'un consentement par une absence d'opposition est d'une part, contraire à l'éthique issue de la déclaration d'Helsinki, de l'autre l'objet de la critique des juristes, en ce sens que pour des raisons de commodité pour les investigateurs il se fait au détriment du droit des participants, y compris du point de vue des conséquences dommageables de la recherche, renvoyées au droit commun de la responsabilité.

Le comité reprend le rôle du CCTIRSⁱ concernant la méthodologie de la recherche au regard de la loi Informatique et libertés s'agissant de l'identification des participants.

La loi de santé publique (2004) donnait au CPP un pouvoir d'avis relatif à la constitution d'une collection biologique à des fins scientifiques dans le cadre d'une recherche biomédicale, la loi Jardé dispose que cet examen porte sur la « pertinence scientifique et éthique du projet de constitution » de cette collection (art. L1123-7). Postérieurement, l'ordonnance du 16 juin 2016 va apporter une notable modification à la législation ci-dessus rappelée.

Elle prend en compte le sens du règlement européen de 2014 selon lequel le comité indépendant (dénommé comité d'éthique dans le texte européen) « composé de professionnels de santé et de membres non médecins chargés de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai... en formulant un avis sur le protocole de l'essai, l'aptitude des

ⁱ CCTIRS ou Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière clinique dans le domaine de la santé : comité près le ministère de la recherche institué par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 dont l'existence était perdue de vue par les investigateurs.

investigateurs, l'adéquation des installations, les méthodes et documents à utiliser pour informer les participants en vue d'obtenir leur consentement éclairé » est réalisé par un comité organisé « conformément au droit de l'État membre concerné ».

Elle dispose que, s'agissant des études de catégorie 1 portant sur un médicament, la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, de même que le bien fondé des conclusions l'autorité compétente est l'ANSM (art. L.1124-1 CSP).

L'évaluation scientifique effectuée par le CPP n'est par conséquent pas sans limites.

S'agissant des études de catégorie 1, l'ordonnance prévoit un avis du CPP sur la partie II du rapport d'évaluation défini par le règlement européen. Cette partie a trait au respect des droits des participants à la recherche. Il convient de souligner ici :

- que le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments impose aux Etats membres des délais tout à la fois courts et stricts pour les différentes étapes du dossier d'évaluation ;
- que le respect de ces délais importe aux industriels engagés dans une demande d'AMM, toute perte de temps ayant pour eux des conséquences économiques ;
- qu'il existe une compétition entre États membres pour être nommé État rapporteur, compétition basée, notamment sur le respect des délais.

Il importe, pour toutes ces raisons à l'autorité française que l'obtention de l'avis des CPP ne soit pas une cause régulière de retards dans la bonne marche des procédures.

Pour tenter d'en finir avec quelques malentendus

Les CPP, un enjeu de pouvoir

Dans le domaine de l'expérimentation clinique, comme dans beaucoup d'autres, le travail législatif a été nourri par l'intervention des milieux professionnels concernés. La loi dite Huriet a eu comme moteur les besoins des industriels du médicament, besoin de pouvoir réaliser des études de phase I, besoin que soit garanti le consentement des personnes participantes, besoin de l'avis d'un « comité d'éthique », faute de quoi, les essais cliniques réalisés en France resteraient de second ordre.

Lors de son apparition dans le panorama de la recherche clinique, la loi Huriet a paru constituer un progrès en matière de protection des personnes exposées à une situation expérimentale

par la plupart des auteurs juristes, notamment par la distinction qu'elle opérait entre le soin et la recherche et l'accent porté sur le consentement.

Elle a reçu un accueil mitigé de la part des professionnels de l'essai clinique. Il est apparu aux investigateurs [36] institutionnels, intervenant dans des essais non-industriels, nécessaire de mettre en place « un système allégé devant redonner à la recherche clinique simple une indispensable liberté » [37]. Cet allègement demandé ne pouvait pas manquer d'apparaître comme s'exerçant au préjudice du droit des personnes dans l'intérêt des chercheurs.

La loi de Santé publique de 2004 (excluant de la législation les recherches « soins courants ») comme la loi Jardé (incluant, afin qu'elles puissent être publiées dans la littérature grâce à l'avis d'un comité d'éthique, les études non interventionnelles) ont été rédigées sous l'influence des investigateurs institutionnels avec l'appui du cabinet ministériel en fonction de leurs pratiques et de leurs besoins. Il existe une lecture médico-scientifique de la législation, diffusée par l'enseignement prodigué dans les hôpitaux de ceux qui interviennent dans les essais cliniques vers ceux qui sont destinés à y intervenir, mise en place par les membres du collège médico-scientifique au sein des CPP, et reproduite par les publications et les congrès ayant trait aux normes en vigueur dans la recherche médicale.

L'interprétation faite de l'institution dite CPP découle directement de la littérature anglo-saxonne et de la Déclaration d'Helsinki modèle Tokyo. L'administration pour sa part, avait souhaité prendre ses distances avec une telle interprétation^j, de même que le Parlement, construisant le CCPPRB en lui déniait tout à la fois un rôle éthique et un rôle scientifique [29]. Le droit français n'a au reste, pas à se mêler de dire l'éthique et ne saurait instaurer un comité du même nom. Mais, grâce à un artifice rhétorique, mêlant axiome et syllogisme, la lecture médico-scientifique demeure :

« Le CPP est la seule instance officielle dédiée à l'éthique de la recherche [38],
or tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique,
donc le CPP est un comité scientifique. »

Il existe, dès l'origine, une différence majeure entre le Comité d'Helsinki et le CPP, l'un émet un avis à l'intention de l'investigateur, l'autre est mis en place pour l'information de l'autorité administrative compétente. Cette distinction est curieusement inapparente dans la lecture médico-scientifique.

^j Qui avait failli venir devant le Parlement, à la suite de l'avant-projet de loi Braibant envisageant de mettre en place un système pyramidal de Comité d'éthiques sous l'autorité du CCNE. Avant-projet de loi sur les sciences de la vie et les droits de l'Homme, 1988.

La recherche clinique n'est pas de la médecine

Dans les années 1980, lors de l'éclosion spontanée de comités d'éthique dans certains CHU, l'expérimentation clinique était assimilée à une forme novatrice de la médecine, réalisée par les médecins hospitaliers. Elle avait fait l'objet, en 1962 d'un avis du Conseil d'État [39], ignoré de l'ensemble des acteurs. Il importait, à côté des règles d'exercice de la médecine en établissement public et du Code de déontologie^k, qu'un avis éthique puisse éclairer les investigateurs. C'était là le rôle de ces comités dont la consultation restait facultative^l.

La loi Huriet, de même que les bonnes pratiques cliniques, puis les modifications législatives successives ont réalisé l'autonomie de la recherche biomédicale vis à vis de l'exercice de la médecine, publique comme privée^m. Il s'agit là, désormais, de deux activités distinctes, dotées chacune de leur propre corps de règles, même s'il s'agit dans les deux cas de médecins et de malades. Les mêmes acteurs se trouvent alors dans des rôles différents.

La loi détermine les conditions de la protection des personnes, imposant notamment information et consentement, avis d'un comité indépendant, mesures de sécurité, et impératif de rigueur scientifique à l'intention de l'investigateur. Il s'agit, répétons-le, de règles de droit.

On peut relever la création, en 2004, d'une catégorie de recherche exonérée de ces obligations, les recherches sur les soins courants, confondues dès lors avec la pratique de la médecine, comme, en 2012, l'intégration d'activités en tous points similaires à la médecine dans la loi sur les recherches impliquant la personne humaine, les recherches non interventionnellesⁿ.

Le CPP n'est pas un comité d'éthique

^k Art.19, Code de déontologie, 1979: « l'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après des études biologiques adéquates. Sous une surveillance stricte et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct ».

^l Un problème relevant de la morale professionnelle avait été constaté, non l'inclusion sans consentement des patients, mais la participation de certains collègues à des études proposées par des laboratoires pharmaceutiques, indécemment commerciales, et caractérisées par une indigence méthodologie évidente.

^m Art. L209-1 CSP (1988): « les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques médicales sont autorisés dans les conditions [ci-après définies]».

ⁿ Relevons ici que la personne impliquée dans une recherche non interventionnelle ne l'est pas après avoir consenti, mais dès lors qu'elle n'a pas manifesté d'opposition. Ce qui est contraire à l'éthique de la recherche.

L'apparition du CCPPRB dans le panorama juridico-règlementaire a conduit la communauté médico-scientifique comme certains juristes [40] à un raisonnement analogique, y voyant l'appellation d'un comité d'éthique. Les juristes sont ensuite passés à un exercice analytique les amenant à des considérations différentes. Ces considérations concernant les CCPPRB s'appliquent ... aux CPP, s'agissant de la question ci-dessus évoquée.

Le législateur a mis en place les conditions permettant de réaliser une recherche biomédicale (ou une recherche impliquant la personne humaine) conditions qui ont trait à la protection des personnes susceptibles d'être incluses dans une recherche. Ces conditions relèvent de la loi. C'est à la loi que fait référence le Code de déontologie médicale^o lorsqu'il aborde la participation d'un médecin à une recherche, même si, à d'autres articles il le renvoie à des considérations d'essence morale, tels le respect de la vie humaine, de la dignité de la personne ou des principes de moralité de probité et de dévouement. Il est certain que la construction d'un projet de recherche clinique soulève des questions éthiques^p. Toutefois ce n'est pas sur elles que se motive l'avis d'un CPP. Depuis 1988 la position des juristes et des autorités n'a pas varié :

- selon Catherine Chabert-Peltat [41], le comité est chargé de vérifier que les garanties que la loi prévoit pour les personnes sont réunies ;
- selon Dominique Thouvenin [42], il s'intègre dans le contrôle de la mise en place des recherches. Son avis doit porter « sur les conditions juridiques aux termes desquelles la loi autorise une recherche ».

Selon le ministère des affaires sociales [43], il ne constitue pas un comité d'éthique. Il a « pour mission de s'assurer que les projets de recherche satisfont aux conditions fixées par la loi ».

Selon Yves Gaudemet [44], « La mission des comités est uniquement d'apprécier si le projet de recherche présenté respecte bien la législation et la réglementation en vigueur » ...

Interrogé à l'Assemblée Nationale, le ministre de la Santé, Jean-François Mattei déclare [45] : « Je crois pouvoir dire qu'il y a eu une dérive, car les comités n'ont aucune compétence éthique... ils ont été créés pour vérifier que la loi était bien respectée... sur le plan éthique, ils peuvent

^o Art. 15, Code de déontologie, décret n°2019-511 du 23 mai 2019: « le médecin ne peut participer à des recherches biomédicales que dans les conditions prévues par la loi. Il doit s'assurer de la régularité et de la pertinence de ces recherches ainsi que de l'objectivité de leurs conclusions ».

^p Par exemple utilisation d'un groupe placebo, choix d'un comparateur, mise en place d'une étude à des fins purement administratives, ou pour enrichir des titres et travaux, signature d'une publication dont on n'est pas l'auteur, participation à une étude non rigoureuse, etc... Selon la Déclaration d'Helsinki, un protocole d'étude doit comporter un chapitre relatif aux considérations éthiques qu'il conduit à analyser.

naturellement donner leur point de vue, mais j'attire votre attention sur le fait qu'ils ont surtout pour vocation de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires ».

Certes, parmi les membres d'un CPP, siège « une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions éthiques », cela ne suffit pas à en faire un comité du même nom. Il est effectivement beaucoup plus gratifiant pour les membres de se positionner dans les dimensions de l'éthique que, le code à la main, vérifier le respect de ses dispositions. Si cela explique (un peu) les dérives constatées, on ne saurait y trouver leur justification.

Retenons que le principe éthique essentiel, énoncé dans la Déclaration d'Helsinki [7] « l'intérêt de la personne prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société » est devenu également une règle de droit, énoncée à l'article L1121-2 CSP.

Compétence scientifique du CPP ?

La présence [46], au sein des comités, de membres « ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherches biomédicales (et maintenant « dont une personne qualifiée en biostatistique ou en épidémiologie) ne devait pas manquer de conduire à la question de la compétence scientifique du comité. Il existe, d'autre part, dans la description de la mission d'un comité, des mots susceptibles d'une double lecture, médico-scientifique et juridique, l'une et l'autre ne conduisant pas à la même appréciation, ce, tout particulièrement le passage ci-après : « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche notamment la pertinence générale du projet ». La communauté médico-scientifique a vu là une invitation à examiner le protocole du point de vue scientifique, la validité d'une recherche résidant dans sa rectitude méthodologique, de même que sa pertinence. Ce d'autant que la recherche biomédicale n'est autorisée qu'à la condition de « viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain » et « le développement des connaissances biologiques et médicales ».

Les enquêtes [47] réalisées concernant le fonctionnement des comités ont fait apparaître « que les membres scientifiques ont une place prédominante au sein des comités, d'abord dans leur présidence, mais aussi par le fait qu'ils siègent parfois dans les groupes non scientifiques ». Les éléments scientifiques pris en compte dans l'appréciation sont la méthodologie, critère essentiel, l'évaluation du rapport bénéfice/risque, les pré-requis bien définis... l'intérêt thérapeutique et l'intérêt scientifique.

Les investigateurs institutionnels n'ont pas manqué de souhaiter une affirmation plus nette du rôle scientifique du comité. Un amendement émanant de la DGS, au cours des débats sur la loi

du 4 mars 2002 a tenté d'ajouter, après « pertinence générale du projet »... « notamment sur la qualité de sa conception scientifique », sans succès. Nouvelle tentative identique en 2003, au cours des débats relatifs à la loi de santé publique. Nouvel échec.

En 2004, parallèlement à la proposition de création de comités spécialisés dans certaines disciplines médicales, même proposition conduisant à l'analyse de la méthodologie proposée... sans aboutir sur l'un et l'autre point.

Aujourd'hui, la mission des CPP comporte effectivement des éléments de nature scientifique. Il en est explicitement ainsi s'agissant de la constitution d'une collection d'échantillons biologiques. L'examen de la méthodologie est prévu, mais au regard de la loi Informatique et Liberté, c'est-à-dire qu'il conduit à vérifier que le recours à des données à caractère personnel est bien nécessaire au regard du protocole et que l'utilisation de celles-ci est pertinente par rapport à l'objectif de la recherche. Ceci au regard de dispositions relatives au secret professionnel.

Pour les études de catégorie 2, et accessoirement de catégorie 3, le comité rend son avis sur « la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions ». Mais, pour les études de catégorie 1, cette mission incombe non au CCP mais à l'ANSM [48].

Le concept de « validité de la recherche » permet d'illustrer les limites de la lecture médico-scientifique de la loi, la vision du droit qu'ont les investigateurs institutionnels étant le plus souvent limitée aux seuls textes régissant leur activité.

Pour un juriste, le terme « validité » revêt un sens très précis : il s'agit de l'absence de contrariété avec des normes hiérarchiquement supérieures. Il est donc question ici de contrôler la conformité des conditions de la recherche avec les règles légales qui s'appliquent. Les conditions de la recherche permettent-elles le respect de la loi, donc la protection des personnes ? Si la réponse est positive, la recherche est valide. Il n'est pas question de faire référence ici à une norme scientifique dont on ne voit pas ce qu'elle pourrait avoir d'inférieur ou de supérieur à une règle de droit, n'étant pas de même nature.

Ce regard scientifique que le comité peut poser sur le protocole de recherche n'en fait pas pour autant un comité d'expert. Il est possible de prendre ici en considération, pour l'analyse, l'exemple des commissions régionales d'indemnisation des accidents médicaux, des infections nosocomiales et de l'aléa thérapeutique. Elles sont chargées d'émettre un avis sur l'origine d'un dommage susceptible d'être indemnisé par l'ONIAM. Elles comprennent, parmi les membres, des professionnels de santé, ce qui n'en fait pas pour autant des instances expertales. Pourquoi, dès lors, intégrer des médecins à ces structures ? Outre l'aspect politiquement sensible de la question, qui consiste, dès lors qu'on a affaire à des malades d'associer des médecins au processus, il s'agit de

profiter de leur aptitude à comprendre, mieux que d'autres, les informations et les enjeux en cause, pour la sensibilisation des autres membres.

Les concepts juridiques ne peuvent se comprendre que contextualisés. Ils s'inscrivent en effet dans des systèmes particuliers et contingents, et chaque concept s'inscrit et s'interprète dans le cadre du système auquel il appartient. Il est vain de chercher à retrouver dans le système de droit des catégories de pensée extra-juridiques. Le droit, lorsqu'il ne crée pas ses propres concepts donne aux mots un sens technique en fonction des buts qu'il cherche à atteindre ainsi que de sa logique propre [49]. Il recèle même, de ce fait, de nombreux « faux amis ». Se lancer dans l'interprétation de la loi sans les bases nécessaires est une activité périlleuse à laquelle succombe un certain nombre de membres de la communauté des investigateurs institutionnels. Quant à rechercher dans le droit français la copie conforme de dispositions issues du droit états-unien, c'est au mieux une naïveté, au pire un trucage. Il n'est pas pertinent, pour comprendre le sens d'un dispositif juridique, de se référer à un autre système juridique qui traiterait des mêmes questions.

Avis ou autorisation ?

La loi de 2004 a modifié l'appellation du Comité, le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) est devenu Comité de protection des personnes (CPP). Par transposition de la directive de 2001, l'avis rendu antérieurement a changé de portée. Initialement, s'il était défavorable, il pouvait conduire l'autorité compétente à prendre une mesure d'interdiction de l'essai. Aujourd'hui une étude ne peut être réalisée qu'avec un avis favorable du comité. Cette nécessité de l'avis favorable et la disparition du mot « consultatif » ont conduit bon nombre d'acteurs de la recherche à considérer qu'à l'instar de l'IRB, le comité donnait en fait une autorisation, et même qu'il s'agissait d'un « avis décisionnel » (sic).

Une telle approximation méconnaît une définition élémentaire, couramment admise par les juristes : un avis est un terme « s'appliquant dans toutes les branches du droit au résultat de consultations, facultatives ou obligatoires selon le cas, demandés aux organismes les plus divers »⁹.

Il existe, dans ce contexte, trois types d'avis administratifs [50]. Les premiers, les avis simples, sont laissés à la discrétion de l'autorité administrative, libre de les solliciter ou non, sans incidence sur la régularité de la décision suivant l'avis. Les deuxièmes, les avis obligatoires sont, comme leur nom l'indique, impératifs pour l'autorité décisionnelle, en ce sens qu'elle ne peut

⁹ Soulignons qu'à la différence de l'avis du comité d'éthique façon Helsinki qui est destiné à l'investigateur, l'avis du CPP est destiné, lui, à l'autorité compétente.

régulièrement s'en passer, sans toutefois qu'elle soit liée par le sens de l'avis. Elle peut décider dans un sens opposé à celui-ci sans que la légalité de sa décision en soit affectée.

Le troisième type d'avis, l'avis conforme, non seulement doit obligatoirement être recueilli, mais lie l'autorité administrative. Celle-ci ne dispose que d'une alternative : décider dans le sens de l'avis, ou renoncer à prendre la décision. Pour les études de catégorie 1, où l'avis est suivi d'une autorisation administrative, l'administration ne peut autoriser que les essais ayant fait l'objet d'un avis favorable. Mais elle peut ne pas autoriser un essai nonobstant un avis favorable.

Dans tous les cas de figure, le rôle de police administrative demeure l'apanage de l'autorité compétente et non du CPP.

Pour la première catégorie, il est nécessaire d'obtenir tout à la fois un avis favorable et une autorisation, pour la deuxième catégorie, l'avis favorable doit être suivi de l'envoi à l'autorité compétente par le promoteur d'une copie de l'avis et d'un résumé de la recherche. L'autorité compétente peut très bien interdire la recherche en dépit de l'avis favorable. Le Code de la Santé publique dans son article L1124-4 reste silencieux pour la 3^e catégorie.

À tout moment, le CPP informe l'autorité compétente de tout problème de sécurité dont il a connaissance pour une recherche quelle qu'en soit la catégorie, et la saisit en cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories.

Nous restons bien ici dans le domaine de l'avis, et non de l'autorisation.

Le présent travail visait, par l'application de la méthodologie en usage dans l'analyse juridique à déterminer le caractère et les missions du comité de protection des personnes. Le résultat de cette démarche ne coïncide pas avec ce que certains auteurs de la communauté médico-scientifique professent ou publient concernant cette institution. Tandis que les juristes décrivent le comité tel qu'il est, ils le dépeignent tel qu'ils voudraient qu'il soit. L'image qu'ils en donnent est motivée par des références extra-juridiques voire issues d'autres systèmes juridiques que le nôtre. Ce au nom du fait que la recherche clinique étant internationale il convient de ne pas l'encombrer de normes franco-françaises, et de ne pas trop s'éloigner de la vision dominante anglo-américaine.

L'attitude est paradoxale alors qu'en la matière, les bonnes pratiques cliniques ICH comme le droit de l'Union européenne renvoient au droit national de chaque Etat membre dès lors qu'il s'agit de ce type de comité. Mais la communauté des investigateurs institutionnels semble ne pas tenir pour valide une autre justification que celle qui découle de ses pratiques [51], y compris lorsqu'elle est fondée sur le droit national en vigueur. Il s'agit là d'une difficulté majeure dans la compréhension et l'application des normes juridiques. Certes le droit ne sera mobilisé, en la

circonstance, que lorsque se présentera un intérêt à le faire. Mais, dans un tel cas, l'interprétation qui prévaudra sera juridique.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur n'a pas de conflits d'intérêts à déclarer

Références

- [1] Pierre G. L'expérimentation humaine en Allemagne nazie de 1940 à 1945. In : Cahiers Laënnec, Centre d'étude Laënnec, Paris, France. 1952;n°2:40-64.
- [2] Life 4 juin 1945.
- [3] Berger RL. Nazi science: the Dachau hypothermia experiments. N Engl J Med 1990;322(20):1435-40.
- [4] Green DH. Ethics governing the service of prisoners as subjects in medical experiment. JAMA. 1948;136(7):457-8.
- [5] Auriel P, Vialla F. La vérité perdue du « Code de Nuremberg » ; réception et déformations du Code de Nuremberg en France. Rev Dr Sanit et Soc 2009;4:673-87. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00845957/document>. [Consulté le 15 décembre 2020 (16 pp.)].
- [6] Declaration of Helsinki, recommandations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects revised by the 29th world Medical Assembly. Tokyo, Japan 1975. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct1975/>. [Consulté le 15 décembre 2020].
- [7] Aurey X. Déclaration d'Helsinki et révisions successives. 2013. https://www.fondamentaux.org/wp-content/uploads/2011/09/D%C3%A9claration_d_Helsinki_analyse_compar%C3%A9e.pdf. [Consulté le 15 décembre 2020 (21 pp)].
- [8] Beecher HK, Experimentation in man. J Am Med Assoc 1959;169:461-78.
- [9] Final report of the Tuskegee Syphilis Study Ad hoc advisory panel. US Department of health education and welfare. Public Health service april 28 1973 47 pages.
- [10] The National commission for the protection of human subjects of Biomedical and Behavioral research. The Belmont report : ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington DC (USA). US government printing office. 1979. 479 pages.

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[11] US Government Information. National Research Act, 12 juillet 1974. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-88/pdf/STATUTE-88-Pg342.pdf>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[12] Federal register. Protection of human subjects. Federal register 1981;46(17):8958-79. <https://www.loc.gov/>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[13] Jonsen AR, Veatch RM, Walters L. The ethics of research with human subjects: a short history. Source book in bioethics: a documentary history, Georgetown Univ. Press WDC (USA). 1998:5-10.

[14] Federal register. Protection of human subjects.. FDA clinical data generated outside the US and not subject to a notice of claimed investigations Federal register 1981;46(17):8953-4. <https://www.loc.gov/>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[15] Cheymol J. Comités d'éthique et de coordination des essais réalisés sur l'homme. Bull Acad Nat. Med 1977;161:22-8.

[16] Langlois-Laffitte A. La régulation de l'expérimentation sur l'Homme: du comité d'éthique de l'Assistance publique de Paris aux Comités de protection des personnes. Thèse de doctorat en philosophie, Paris X, 1992. Université Paris Nanterre. <http://www.theses.fr/1992PA100095>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[17] Fagot-Largeault A. Médicaments et éthique : la situation en France, retard des institutions et retard de la réflexion. Prospective et Santé 1985;35:13-8.

[18] Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale. Enquête sur les comités d'éthique. DPhM 5 mars 1985 (16 pp.).

[19] Villey R. Déontologie des essais thérapeutiques. Bull Ordre des Médecins 5 juillet 1979.

[20] CCNE. Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme réflexions et propositions avis n°2. 9 octobre 1984. <https://www.ccne-ethique.fr/>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[21] Ministère des affaires sociales et de l'emploi/ministère chargé de la santé et de la famille
Bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments. DPhM septembre 1987.

[22] Directive n°2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions relatives aux bonnes pratiques cliniques. 2001. <http://www.legifrance.gouv.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[23] The first International Conference on Harmonisation (ICH) Press Release. 5-7 novembre 1991, Bruxelles. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of

pharmaceuticals for human use. Novembre 1991. <https://www.ich.org/>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[24] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for good clinical practice released for consultation at step 2 of the ICH process on 9 May 1995. Proceedings of the third international conference on harmonisation. Yokohama 1995. The Queen's University of Belfast. 1995.

[25] Legifrance. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004. <http://www.legifrance.gouv.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[26] Journal officiel de l'Union européenne. Règlement n°536/2014 CE du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain. 2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf. [Consulté le 15 décembre 2020 (76 pp.)].

[27] Legifrance. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002. <http://www.legifrance.gouv.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[28] Conseil d'État. Section du rapport et des études. Sciences de la vie : de l'éthique au droit. Paris, France. La documentation française 1988. 208p.

[29] Charles B. Rapport fait au nom de la commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée nationale sur la proposition de loi adoptée par le Sénat relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale. Annexe au procès-verbal de la séance du 16 novembre 1988. 79 pp.

[30] Chabert-Peltat C. La recherche biomédicale et la protection des personnes. *Gaz Pal* 1992;31:22-9.

[31] Thouvenin D. La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'Homme. *Act Legis Dalloz*, Paris, France. 1989;10^e cahier:89-116 ; 12^eme cahier:117-28.

[32] Legifrance. Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Art. R2001 décret n°90-872 du 27 septembre 1990. <http://www.legifrance.gouv.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[33] Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F; les participants à la table ronde n(o) 5 de Giens XXXII. Loi Jardé et règlement européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations. *Thérapie* 2017;72(1):63-71.

- [34] Godefroy JP. Débats au Sénat recherche sur la personne séance du 29 octobre 2009. 2009. <http://www.senat.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].
- [35] Legifrance. Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012. <http://www.legifrance.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].
- [36] Boissel J. L'aliénation de la recherche clinique ou des effets pervers d'une loi nécessaire. *Lettre du Pharmacologue* 1992 ;6:99.
- [37] Marty J, Piette JC. La loi Huriet et la recherche clinique : du bon et du moins bon. *Rev Prat* 1992;42:2477-9.
- [38] Mamzer MF. rôles et missions des CPP. 2017. <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/02/DIU-CP-R%c3%b4le-et-mission-des-CPP-10-02-2017-MF-Mamzer.pdf>. [Consulté le 15 décembre 2020 (38 pp.)].
- [39] Conseil d'État. Avis n°254-581 de la section sociale du Conseil d'État du 10 avril 1962. *Sciences de la vie : de l'éthique au droit. La documentation française* 1988;4855:190-2.
- [40] Dubois L. La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (commentaires de la loi du 20 décembre 1988). *RDSS* 1989;25:155-72.
- [41] Chabert-Peltat C. La recherche biomédicale et la protection des personnes. *Gaz Pal* 1992;31:22-9.
- [42] Thouvenin D. La loi du 20 décembre 1988, loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'Homme. *Act Legis Dalloz*, Paris, France. 1989;10è cahier:89-116.
- [43] Ministère des affaires sociales. Protection des personnes dans la recherche biomédicale. Guide des textes législatifs et réglementaires. Mai 1991:35-50.
- [44] Gaudemet Y. Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale : bilan juridique. *La Semaine Juridique* 1993:3653-54.
- [45] Assemblée nationale. Politique de Santé publique - débats parlementaires. *Recherches biomédicales art.44*. 2è séance jeudi 9 octobre 2003. <http://www.assemblee-nationale.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].
- [46] Art. R2001, décret n°90-872 du 27 septembre 1990.
- [47] Fauriel I. Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB: étude sur leur fonctionnement respectif des concepts utilisés, et des types d'éthique de la discussion employés. Thèse médecine Paris 5, 15 décembre 2004. http://ccsd11.ccsd.cnrs.fr/sites/default/files/these_i_fauriel.pdf. [Consulté le 15 décembre 2020 (410 pp.)].
- [48] Legifrance. Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, mesure prise à la suite d'un décès dans une étude concernant la première utilisation d'un produit. <http://www.legifrance.gouv.fr>. [Consulté le 15 décembre 2020].

[49] Moret-Bailly J. Les avis des CPP dans la loi du 9 août 2004. *Lettre du Pharmacologue* 2005(19);95-7.

[50] Guillien R, Vincent J, Guinchard S, Montagnier G. *Lexique des termes juridiques*. Dalloz, Paris, France. 2003 (620 pp.)

[51] Lemaire F. La mission des CPP en France : ni éthique, ni scientifique ? *Med Sci (Paris)* 2005;21:876-9.

.
. .
. .
. .
. .
. .