La recherche clinique dans le Service de santé des armées : aspects réglementaires et pragmatiques

C. Verret, A. Agher, J.-P. Claus, C. Marimoutou, D. Ricard, F. Thibault, C. Amourette

Résumé

La recherche biomédicale est définie par le Code de la santé publique comme « une recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ». Plusieurs étapes historiques depuis la fin du XXe siècle ont permis d'établir les grands principes de l'éthique dans l'expérimentation humaine avec des textes internationaux (déclaration d'Helsinki), européens (Directives et règlements européens) et nationaux. La réglementation en vigueur résulte de plusieurs textes de loi portant sur la protection de la personne humaine dans le cadre de la recherche médicale et l'utilisation des données personnelles et des produits issus de la personne. La recherche clinique du Service de santé des armées a pour but d'améliorer la santé de la communauté de Défense. L'article décrit les étapes incontournables de la conduite d'une recherche biomédicale sur la personne humaine à destination des praticiens du Service de santé des armées, en tenant compte des bonnes pratiques cliniques et des spécificités du Service.

Mots-clés : Essais cliniques. Personne humaine. Recherche. Réglementation. Service de santé des armées.

Abstract

CLINICAL RESEARCH IN THE FRENCH MILITARY HEALTH SERVICE: MANDATORY AND PRAGMATICAL ISSUES.

Biomedical research is defined by the French Public Health Code as «an organized research carried out on human beings for the development of biological and medical knowledge.» Since the twentieth century, several historical events have established ethical principles for human experimentation, with international (Declaration of Helsinki), European (European Directives and Regulations) and French mandatory documents (French laws). The current rules result from several mandatory texts on human security in medical research, including the use of personal data or human products. Biomedical research in the French Military Health Service aims at improving the health of the Defense Community. This article describes the essential steps of an experiment in biomedical research on human beings in the French Military Health Service, taking into account Good Clinical Practice in biomedical research and Service specificities.

Keywords : Clinical Research. Human. French Military Health Service. Mandatory.

DOSSIER

Introduction

La recherche biomédicale est définie par le Code de la santé publique comme « une recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » (article L1121-1). Cette recherche peut porter sur l'être humain, les produits issus du corps humain (échantillons biologiques) et/ou l'utilisation de données personnelles. Même si les premières études sur l'être humain ont plusieurs siècles, les grands principes de l'éthique en œuvre dans l'expérimentation humaine actuelle ont été écrits dans les suites d'événements marquant la fin du XXe siècle et ayant entraîné une prise de conscience publique.

Les médecins du Service de santé des armées (SSA), comme leurs confrères civils, sont amenés à développer des travaux de recherche clinique qui, bien que généralement centrés sur des domaines du soutien opérationnel des forces, se doivent de respecter la réglementation en vigueur.

Après un retour historique sur l'éthique et la réglementation dans le cadre de la recherche sur la personne humaine, la réglementation en vigueur est détaillée. Dans un second temps, l'article propose une démarche pratique de la conduite d'une recherche biomédicale sur la personne humaine à destination des praticiens du SSA.

C. VERRET, médecin en chef, praticien certifié, A. AGHER, chargé d'affaires réglementaires, J.-P. CLAUS, infirmier en soins généraux de classe supérieure, C. MARIMOUTOU, médecin en chef, praticien certifié, D. RICARD, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce, F. THIBAULT, pharmacien en chef, praticien certifié, C. AMOURETTE, pharmacien en chef, praticien certifié.

Correspondance : Madame le médecin en chef C. VERRET, Bureau de gestion de la recherche clinique, Division innovation, valorisation & appui scientifique, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny sur Orge Cedex.

E-mail : catherine.verret@intradef.gouv.fr

Contexte historique et réglementaire

Quelques éléments d'histoire

Jusqu'à la fin de la Seconde guerre mondiale, les expérimentations scientifiques ont été menées sur l'Homme en l'absence de réglementation structurée pour encadrer ces études. Le premier essai clinique remonte à 1747. L'étude, réalisée par James Lind, médecin militaire britannique, a montré l'efficacité des agrumes dans le traitement du scorbut (1). Les premières réflexions sur les conditions de réalisation d'une étude clinique ont débuté vers le XIX^{e} siècle. L'expérimentation était alors considérée comme une forme particulière de la thérapeutique, dont la finalité était l'intérêt du patient (1). La première étape de la réglementation actuelle en recherche sur la personne humaine est le Code de Nuremberg (1947) rédigé après le procès des médecins nazis. Il pose les premiers principes éthiques lors de l'expérimentation médicale sur les sujets humains : le consentement libre et éclairé des sujets d'expérimentation et l'évaluation du bénéfice de l'étude et des risques encourus (2, 3). En 1964, la déclaration d'Helsinki, rédigée par l'Association médicale mondiale*, énonce les principes éthiques de la recherche médicale sur l'être humain, dont la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Elle introduit la primauté de l'être humain sur l'intérêt de la science et de la société, le recueil du consentement éclairé et la différence entre soins et recherche. Cette déclaration, régulièrement révisée (dernière révision en 2013), précise les notions suivantes : soumission du protocole expérimental à un comité indépendant pour avis, déclaration des principes éthiques et du respect des principes contenus dans la Déclaration d'Helsinki, évaluation des risques et avantages prévisibles pour l'individu, nécessité de la publication exacte des résultats de la recherche, principe du consentement libre et éclairé, notion de personnes vulnérables, règles d'usage d'un médicament placebo, information des sujets se prêtant à la recherche, etc. Par ailleurs, le rapport américain Belmont (4), rédigé suite à l'arrêt d'une étude de cohorte de noirs américains soumis à la syphilis entre 1932 et 1972, a posé trois principes éthiques de base : respect des personnes (consentement libre et éclairé), évaluation du rapport bénéfices/risque de la recherche menée et principe de justice (sélection équitable des sujets de recherche). En 1981, la déclaration de Manille, projet commun de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales, établit des directives internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

Évolution de la réglementation française

Loi Huriet-Sérusclat

En France, les recherches portant sur la personne humaine n'ont été réglementées par une loi qu'à partir de 1988 (2, 3, 5), loi née de la pression de l'opinion publique et de l'inadéquation entre directives européennes, Code de déontologie et Code civil**.

La loi Huriet-Sérusclat a imposé une protection obligatoire des individus qui se prêtent à la recherche biomédicale avec : devoir d'information écrit, recueil du consentement écrit, obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique (6). Cette loi précise les rôles et responsabilités de certains acteurs intervenant dans le projet de recherche (fig. 1). Le promoteur assume la responsabilité légale du projet (établissements publics, organismes à but lucratif, etc.). L'investigateur principal (docteur en Médecine) dirige et surveille la recherche et qui assume la responsabilité scientifique. Le projet de recherche doit être soumis à un comité d'éthique (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ou CCPPRB) et déclaré à l'autorité de tutelle concernée (Agence du médicament, ou Direction générale de santé). Cependant, cette loi, adaptée au monde de la recherche industrielle sur le médicament, a montré rapidement ses limites dans le cadre hospitalier, notamment pour les patients « hors d'état de consentir » (près de 90 % des patients en service de réanimation) et pour le caractère parfois artificiel et éthiquement contestable de la justification de la présence ou de l'absence de bénéfice individuel direct (7).

Le promoteur est « *la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu* » (art. L. 1121-1 du Code de la santé publique). Dans le SSA, la DCSSA est le promoteur des opérations de recherches dont elle assume la responsabilité, par délégation du ministre de la Défense.

L'investigateur est « *la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu donné* » (art. L. 1121-1 du Code de la santé publique). Il s'agit d'un médecin (Doctorat de Médecine) justifiant d'une expérience appropriée.

L'investigateur-coordonnateur est désigné par le promoteur pour coordonner le projet parmi les investigateurs s'il y en a plusieurs dans un même lieu ou dans des lieux différents (art. L. 1121-1 du Code de la santé publique).

L'autorité compétente est actuellement pour la France l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Figure 1. Définition des principaux acteurs de recherche clinique selon le Code de la santé publique.

Réglementation française en vigueur

En 2001, une directive européenne relative à « l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage

humain » a été adoptée. Elle a été retranscrite en droit français en 2004 (8) et ses décrets d'application sont parus en 2006. Cette loi, structurante pour la recherche, a défini trois types de recherches : i) recherche non interventionnelle, ii) recherche portant sur les soins courants et iii) recherche biomédicale. Le caractère interventionnel est défini par les modalités de la recherche et notamment les mesures de suivi et examens liés à la recherche mais non requis par le soin. Cette loi précise le rôle du promoteur et la nécessité du recours à une assurance. Les recherches biomédicales (*i.e.,* interventionnelles) doivent avoir reçu l'avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP, antérieurement CCPPRB) et être autorisées par l'autorité compétente (Agence du médicament, devenue en 2012 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)). Les recherches portant sur l'évaluation de « soins courants » ne nécessitent que l'avis favorable du CPP.

De plus, ces recherches peuvent nécessiter une autorisation de lieu si les conditions de réalisation de l'étude ne se font pas dans un cadre habituel de prise en charge des patients (hors compétence du service ou volontaires sains).

Enfin, les « bonnes pratiques cliniques » pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain sont publiées sous la forme d'une décision (9), conformément aux directives européennes de 2001 et 2005. Ces règles ont pour but la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes se prêtant à ces recherches, ainsi que la crédibilité des résultats de ces recherches (intégrité, authenticité, précision, exactitude et possibilité de vérification) et la confidentialité des données à caractère personnel. Elles constituent un ensemble d'exigences de qualité, reconnues internationalement dans les domaines éthiques et scientifiques. Elles doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite et le suivi, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats, le contrôle de qualité et l'audit des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. L'usage de ces bonnes pratiques a été généralisé à l'ensemble des recherches biomédicales.

Concernant la gestion informatisée des données de recherche, le Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) a pour rôle d'éclairer la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sur la justification du traitement de données à caractère personnel dans le but de la recherche et d'émettre un avis sur la méthodologie de la recherche (10).

En 1994 puis en 2004, d'autres lois de bioéthique ont réaffirmé les principes de protection de la personne humaine dans le cadre de la recherche médicale et l'utilisation des produits issus du corps humain (11-13).

Depuis 2009, les établissements de santé sont passés d'une dotation budgétaire globale à une tarification à l'activité. Cependant, l'activité de recherche clinique n'était pas prise en compte dans l'activité hospitalière. Le ministère de la Santé a mis en place les Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) pour pallier ce problème (articles L. 162-22-6 et L. 162-22-13 du Code de la sécurité sociale). De nombreux indicateurs se traduisent ainsi en termes financiers pour les établissements, notamment à travers la promotion des essais cliniques, les inclusions dans les recherches biomédicales (SIGREC) et les publications (SIGAPS).

Évolution de la réglementation française et européenne

De nombreuses structures, notamment académiques, ont demandé une révision de la réglementation française, prenant en compte : les recherches non interventionnelles, une meilleure définition des recherches avec un risque minime, l'adaptation du recueil de consentement dans certaines situations particulières (situation d'urgence, etc.). La loi 2012-300 dite « Loi Jardé » a été adoptée le 5 mars 2012 (7, 14). Elle définit trois types de recherche : interventionnelle, interventionnelle à risque minime et non interventionnelle. Toutes ces recherches requièrent un promoteur et l'avis favorable d'un CPP, tiré au sort par une commission nationale des CPP. L'ANSM garde son rôle dans le cadre des recherches interventionnelles. Cette loi précise les conditions de recueil du consentement dans certains cas spécifiques (mineurs, urgence vitale, majeur hors d'état de consentir, etc.). Cependant, les décrets d'application de cette loi n'ont pas été publiés à ce jour et doivent tenir compte de l'évolution récente des lois européennes. À l'heure actuelle, seul un règlement européen portant sur les essais médicamenteux est paru et pourrait entrer en vigueur en 2016 (15). D'autres textes européens portant sur les recherches sur dispositif médical ou sur données sont en cours d'élaboration.

La loi de 2004 et ses décrets d'application de 2006 constituent encore à l'heure actuelle (1er avril 2015) le cadre réglementaire en vigueur en termes de recherche sur la personne humaine en France.

La recherche clinique dans le Service de santé des armées

Les activités de recherche biomédicale effectuées au sein d'une structure de la Défense ont évolué au cours du temps tout en respectant la réglementation française en vigueur. Même si la terminologie de « recherche clinique du SSA » a été instaurée dans une directive du 8 février 2005, plusieurs textes antérieurs ont abordé les conditions de réalisation de la recherche sur la personne humaine par les professionnels du SSA.

Quelques années avant la loi Huriet-Sérusclat, l'instruction N° 240/DEF/DCSSA/ETG du 28 août 1984 a créé les comités des expérimentations cliniques dans les hôpitaux des armées (16). Cette instruction visait les recherches portant sur le médicament et imposait le respect des principes de l'éthique médicale et du Code de la santé publique. Ces comités, consultatifs, étaient chargés d'assister le Médecin-Chef de l'hôpital pour toutes les questions d'ordre éthique, technique et financier liées aux expérimentations cliniques de médicaments effectuées dans les services cliniques de l'établissement. L'autorisation de l'expérimentation était donnée par le Médecin-Chef de l'hôpital.

L'instruction N° 549/DEF/DCSSA/EPG/ECX du 23 avril 2003 a défini la procédure à appliquer en matière d'expérimentations par les professionnels du SSA, particulièrement en cas d'expérimentation pour laquelle le SSA ne se portait pas promoteur (promoteur industriel, institutions…) (17). Néanmoins, que le SSA ait été promoteur ou non, le passage devant un comité d'éthique de l'hôpital était nécessaire, ainsi que devant un CCPPRB.

La recherche clinique du SSA a été officiellement créée par une directive d'orientation et une lettre de cadrage du Directeur central du SSA en date du 8 février 2005. Une première évaluation de la recherche clinique a été conduite en 2008, soulignant l'impériosité du recensement des travaux réalisés dans le domaine et de la formation des acteurs à la recherche clinique. Ce rapport évoquait la nécessité d'une structuration de la recherche clinique d'autant plus impérativement que le soutien médical des forces ne peut se passer de ce type de recherche appliquée. Après un séminaire portant sur la recherche clinique du SSA réunissant près de 60 participants de tous horizons en 2011, le plan d'action « recherche clinique du service de santé des armées » 2012-2014 a été mis en place avec pour objectif de dynamiser l'effort de recherche dans des thèmes de médecine d'armée, en particulier à visée opérationnelle, pouvant déboucher sur des applications ou des recommandations pratiques (18). Avec ce plan d'action, le SSA marque clairement sa volonté d'accroître la synergie entre les acteurs du SSA. La recherche clinique du SSA se réorganise donc, les circuits et les procédures s'imposant d'eux-mêmes. La mise en œuvre de ce plan permettra au clinicien-chercheur, jusque-là souvent isolé, de travailler dans un environnement plus propice à la poursuite de travaux répondant aux besoins des armées.

Étapes de réalisation d'une étude dans le SSA et aspects réglementaires

La recherche clinique du SSA s'appuie sur une organisation des unités de soins (HIA, Centre médical des armées (CMA)) et un réseau de gestion de la recherche clinique, en cours de restructuration.

Toute recherche impliquant la personne humaine effectuée au sein du SSA et pour laquelle la Direction centrale du Service de santé des armées (DCSSA) est le promoteur par délégation du ministre de la Défense (fig. 1), doit se conformer aux lois en vigueur citées plus haut (recherche sur la personne humaine, traitements de données à caractère personnel, activités concernant les éléments biologiques du corps humain, etc.) et aux bonnes pratiques de recherche clinique.

Les différentes étapes de réalisation d'une recherche portant sur la personne humaine (fig. 2) sont incontournables, quel que soit le type de recherche.

Formalisation de la question de recherche

Toute recherche repose sur une question initiale conduisant à une « hypothèse de travail », celui/celle

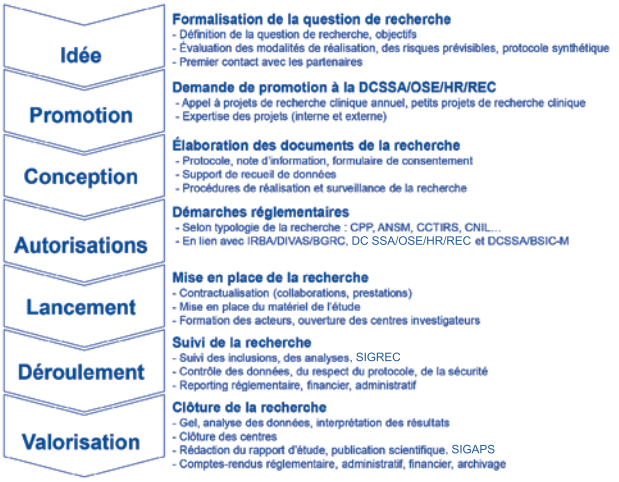


Figure 2. Les différentes étapes de réalisation d'une recherche portant sur la personne humaine dans le Service de santé des armées.

qui souhaite réaliser une étude dans le SSA (ou « porteur de projet ») doit réaliser une synthèse des connaissances à partir de la littérature scientifique, publiée ou non, en faisant appel aux bases de données disponibles (Medline, notamment). Il pourra alors mettre en perspective les connaissances existantes et celles qui restent à acquérir et rédiger une hypothèse de recherche qui permettra de juger du bien-fondé du projet. Ce document doit être compréhensible par les spécialistes du domaine comme les non-spécialistes (méthodologistes, pharmaciens, représentants d'associations de patients, juristes, etc.).

Le porteur de projet formule alors l'objectif de la recherche. Il peut s'aider d'une personne ayant des compétences en méthodologie des études cliniques (correspondant local de recherche clinique des HIA, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), Bureau de gestion de la recherche clinique (BGRC) de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), etc.). Les principaux éléments de méthodes sont à évoquer dès ce stade avec le méthodologiste (population à étudier, variables à recueillir, modalités de recueil des données, traitement statistique des données, etc.). Dès lors, il est primordial de distinguer les actes réalisés en routine par la structure de soins et les éléments spécifiques de la recherche (modification de la prise en charge des sujets, ajout de données recueillies, etc.).

À partir de cette ébauche de protocole de recherche, le porteur de projet doit identifier les risques pour les participants spécifiquement liés à la recherche (médicament, dispositif médical, questionnaire, condition de déroulement de la recherche, etc.) et les mettre en perspective avec les bénéfices attendus.

Le porteur de projet doit recenser tous les intervenants et partenaires de la recherche (les structures militaires et civiles impliquées comme les laboratoires, centres de soins, etc.) et leur modalité d'intervention (prestations, notamment) afin de constituer le « réseau » qui correspond à l'« équipe-projet » en charge du projet de recherche (investigateurs, pharmaciens, biologistes,

radiologues, techniciens d'étude clinique, infirmiers, chef de projet de recherche clinique, data-manager, biostatisticien, etc.).

À l'issue de cette étape, l'équipe-projet doit rédiger un protocole synthétique ***, quel que soit le type de recherche envisagé.

Demande de promotion interne

Le porteur de projet doit demander la promotion et le financement de la recherche à un promoteur. La DCSSA, par délégation du ministre de la Défense, peut se porter promoteur d'une recherche sur la personne humaine, c'est-à-dire prendre l'initiative de la recherche biomédicale sur l'être humain, en vérifier la gestion et vérifier que son financement est prévu.

Pour obtenir la promotion de la DCSSA (voire l'éventuel financement), le porteur de projet en HIA ou en CMA adresse son protocole synthétique accompagné de la demande par voie hiérarchique au bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA, avec avis du correspondant local de recherche clinique de l'HIA de rattachement. Son avis comporte des éléments sur l'originalité de la recherche, la qualité de la bibliographie, la faisabilité et l'intérêt de l'étude, tant sur un plan militaire que scientifique. Hors HIA ou CMA, le porteur du projet adresse sa demande directement par voie hiérarchique au bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA.

Les projets dont le financement sollicité auprès du SSA est inférieur à 4,5 k€ peuvent être déposés tout au long de l'année et sont traités à réception. Ils sont appelés « petits projets de recherche clinique » ou PPRC. Les projets dont le financement demandé excède 4,5 k€ entrent dans le cadre de l'appel annuel à projets de recherche clinique de la DCSSA (PRC, lancement en novembre de l'année N pour une mise en place des crédits en début d'année N + 2 – l'année N + 1 étant consacrée après l'accord de la DCSSA à la rédaction finale du protocole, l'acquisition des financements et les démarches réglementaires). Tous les projets soumis sont expertisés par le Coordonnateur national de recherche clinique, le Référent méthodologique et statistique et des membres du BGRC de l'IRBA. Cette démarche peut être complétée par une évaluation par des experts civils et militaires.

Élaboration des documents de la recherche

Après accord de promotion de la DCSSA, l'équipe-projet doit rédiger l'ensemble des documents de la recherche, en lien avec les différents intervenants (méthodologiste, pharmacien, biologiste, radiologue, etc.) tout en respectant la réglementation en vigueur.

L'équipe-projet rédige le protocole définitif de l'étude à partir du protocole-synthétique. Elle peut se baser sur une trame de protocole adaptée à chaque type d'étude, disponible auprès du BGRC. Les éléments déjà décrits doivent être détaillés et d'autres items doivent être abordés (règles d'arrêt de l'étude, déclaration des événements indésirables, gestion des données, contrôle et assurance qualité, éthique, publication, conservation ou non des prélèvements biologiques, etc.). Les différentes versions du protocole doivent être datées et numérotées. Comme aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, l'équipe-projet doit rédiger une note d'information claire et adaptée aux participants, ainsi qu'un formulaire de consentement dont les contenus sont fixés par le Code de la santé publique. Des modèles de note d'information et de formulaire de consentement sont disponibles auprès du BGRC. L'équipe-projet rédige ensuite un support de recueil de données ou cahier d'observation (ou *Case Report Form* ou CRF). Ce support doit inclure tous les éléments de recueil de données, conformément aux bonnes pratiques en recherche clinique.

L'équipe-projet doit ensuite procéder à une évaluation de la faisabilité de l'étude dans les centres où se déroulera la recherche. Selon les cas, des conventions peuvent/doivent être envisagées. Les procédures relatives aux différentes étapes de la recherche (circuit du patient, des médicaments, des échantillons biologiques, des données, des événements indésirables, etc.) doivent être détaillées et adaptées aux centres participant à l'étude dans le but d'uniformiser les pratiques.

Selon le type d'étude, l'équipe-projet doit déterminer la nécessité de créer différents comités (comité de suivi, comité scientifique, comité de surveillance indépendant, etc.) et organiser leur mise en place.

Démarches réglemntaires

Le promoteur (DCSSA) est responsable des démarches réglementaires effectuées avant le démarrage de l'étude (fig. 1). Dès l'accord de promotion de la DCSSA, le BGRC alerte le porteur de projet sur les démarches réglementaires à accomplir AVANT toute inclusion et leur délai de réalisation. La lourdeur de ces démarches dépend de la population-cible (patients, sujets sains, échantillons biologiques, etc.) et du niveau d'intervention supplémentaire requis par la recherche par rapport à une prise en charge habituelle. La figure 3 présente les différentes démarches à réaliser selon le type d'étude. Les principaux interlocuteurs sont les bureaux « Pilotage de la recherche » et « SIC-métier » de la DCSSA et le BGRC de l'IRBA.

Une fois l'ensemble des documents rédigés (protocole complet, note d'information, formulaire de consentement, éléments majeurs du CRF), le BGRC réalise, sur demande du bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA l'enregistrement de l'étude auprès de l'ANSM ou EudraCT, ce qui attribue un numéro d'identification unique au projet.

Un dossier spécifique, variable selon le type d'étude, est rédigé par l'équipe-projet et le BGRC en vue de la demande d'avis du Comité de protection des personnes (CPP). La signature du dossier finalisé est déléguée au chef d'établissement du porteur de projet par la DCSSA (cette délégation rédigée par la DCSSA est adressée par courrier, accompagné de l'assurance). Le dossier est ensuite soumis au CPP par le porteur du projet. Il peut être nécessaire de réserver des dates d'examen du dossier par le CPP.

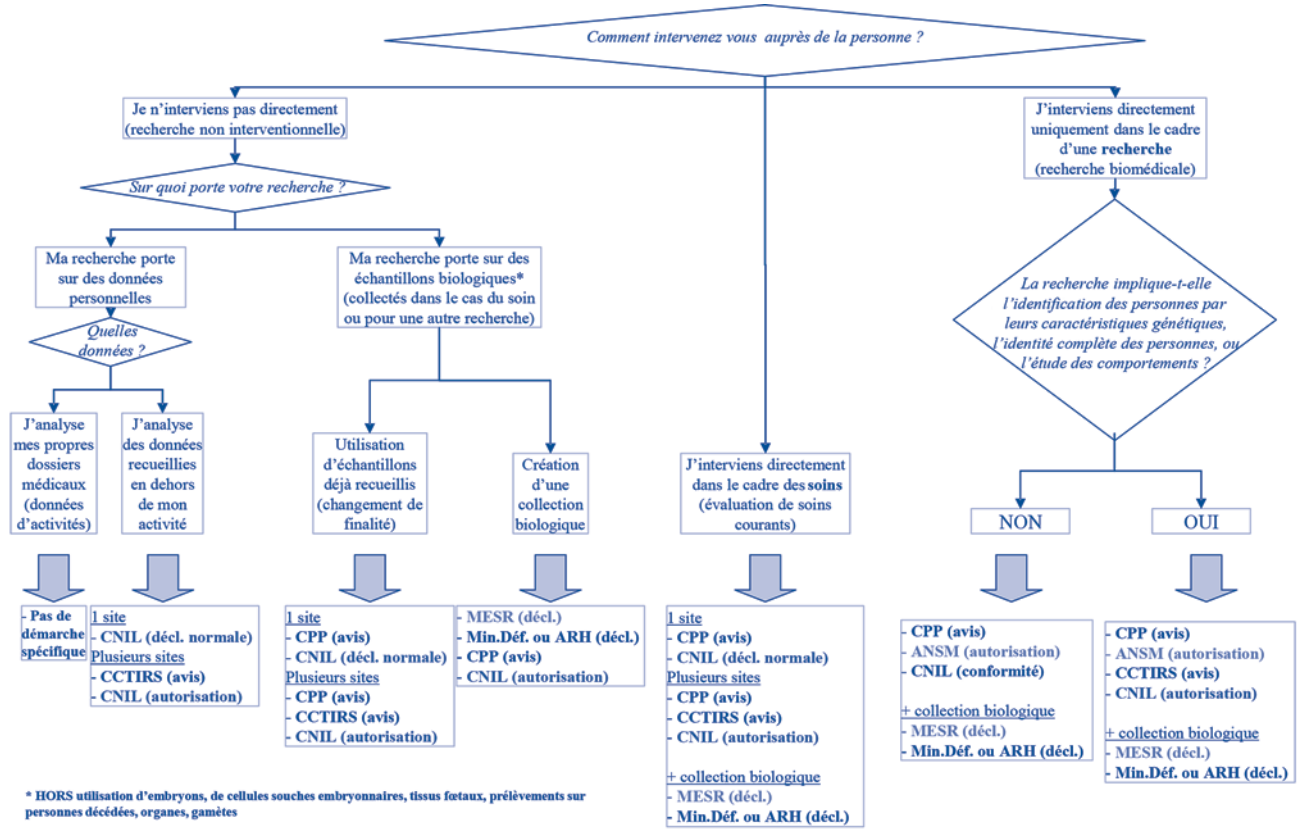


Figure 3. Démarches réglementaires selon le type d'étude.

Un autre dossier spécifique, dont le contenu varie selon le type d'étude, doit être rédigé par l'équipe-projet et le BGRC pour la demande d'autorisation de l'ANSM. Le directeur adjoint « Offre de soins et expertise » de la DCSSA signe le dossier, qui est ensuite transmis à l'ANSM par le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA.

Concernant l'informatisation des données, le porteur du projet signe l'engagement de conformité à la Méthodologie de Référence 001 de la CNIL, selon un modèle prérempli fourni par le BGRC au nom du promoteur (DCSSA), si l'établissement du porteur de projet a validé son autorisation d'appliquer cette méthodologie de référence auprès de la CNIL au regard du dossier déposé en concertation avec le bureau « SIC-métier » de la DCSSA.

Si la méthodologie de référence de la CNIL ne peut s'appliquer (recherche interventionnelle, soins courants, collecte de données sensibles ou identifiantes…), l'équipe-projet peut être amenée à rédiger un autre dossier spécifique pour la demande d'avis du Comité consultatif de traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). Ce dossier est signé et transmis par le chef d'établissement du porteur de projet.

Enfin, un dossier spécifique en vue de la déclaration normale ou la demande d'autorisation de la CNIL est rédigé avec le bureau « SIC-métier » de la DCSSA. Ce dossier est signé par le Directeur Central du SSA puis transmis au correspondant CNIL du ministère de la Défense avant transmission à la CNIL.

Les démarches concernant les reprises de données ou des échantillons biologiques pour une autre étude (changements de finalité) et la conservation des échantillons biologiques à l'issue de l'étude sont à établir avec le référent collections biologiques du SSA.

Mise en place de la recherche

Une fois l'étude autorisée par l'ANSM, le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA notifie les crédits au porteur de projet. L'autorisation d'engagement financier est transmise au directeur de l'établissement (ou Médecin-Chef de l'HIA de rattachement) dont les services financiers assurent les achats. Des contrats entre les différents partenaires peuvent être signés, selon le type de partenariat envisagé et les conventions.

Le matériel de l'étude doit être commandé sur le budget de l'étude, enregistré et validé par une cellule biomédicale pour une utilisation conforme au protocole de l'étude. Il doit être identifié comme spécifique et exclusivement réservé à l'étude (étiquetage), et mis en

place dans les différents centres (recrutement des sujets, laboratoires, pharmacie, etc.).

Le BGRC ouvre un dossier d'enregistrement pour le compte du promoteur et fournit à chaque investigateur principal un « classeur investigateur », correspondant à la mémoire locale de l'étude.

Une réunion de mise en place doit avoir lieu sur chaque site avec les intervenants (dont les représentants de la DCSSA pour le projet), conformément aux bonnes pratiques cliniques. Elle est l'occasion de former les différents acteurs à l'étude.

Les comités (pilotage, scientifique, de surveillance indépendant, de validation des événements critiques) sont alors mis en place. Leur mode de fonctionnement doit faire l'objet d'une procédure spécifique.

L'enregistrement des recherches dans la base de données SIGREC est réalisé par le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA. Chaque investigateur, qu'il soit ou non responsable de l'étude, doit renseigner annuellement le nombre d'inclusions qu'il a effectué.

Si l'étude le nécessite, le BGRC inscrit la recherche dans le fichier des volontaires sains se prêtant aux recherches biomédicales (Fichier VRB du ministère de la Santé) pour le compte du promoteur DCSSA. L'investigateur enregistre alors les sujets inclus dans le fichier VRB.

La base de données de l'étude est élaborée par le gestionnaire de base de données (data-manager) de l'étude (data-manager du BGRC, du CESPA ou personne ayant une compétence en base de données).

Suivi de la recherche

Le suivi de la recherche commence dès le recrutement (inclusion) du premier sujet. Il se termine, le plus souvent, par la fin de participation du dernier sujet. L'investigateur doit alerter le BGRC de la date de signature du premier consentement qui correspond réglementairement à la date de début de l'étude. Le BGRC alerte alors le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA du début de l'étude et communique cette date au CPP et à l'ANSM.

La première inclusion doit avoir lieu dans un délai d'un an suivant l'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM. Une demande de prorogation peut être demandée au CPP et/ou à l'ANSM avant l'expiration du délai (article R1123-28 du Code de la santé publique). Au-delà de ce délai d'un an et en l'absence de prorogation, l'avis et/ou l'autorisation est caduque et l'inclusion s'effectue en dehors du cadre réglementaire (punissable d'un an de prison et de 15 000 € d'amende – art. R1123-28 du Code de la santé publique). Le non-respect des lois et codes entraine des sanctions prévues par la loi (fig. 4) qui s'appliquent aux acteurs de la recherche.

L'investigateur-coordonnateur transmet des comptes-rendus réguliers au promoteur (DCSSA) et au BGRC. Les investigateurs principaux de chaque centre transmettent au BGRC le nombre de sujets inclus par mois, avec copie à l'investigateur coordonnateur de l'étude. Le suivi financier de l'étude est assuré par le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA. Le monitoring de l'étude est assuré par la DCSSA qui mandate un Attaché de recherche clinique (ARC du BGRC ou prestation extérieure) pour s'assurer du respect de la réglementation relative à la recherche clinique, de l'observance du protocole autorisé et de la bonne marche de l'étude sur site.

Durant la phase d'inclusion, la survenue de toute manifestation nocive chez une personne incluse dans l'étude, qu'elle soit ou non liée à l'étude, doit être tracée dans les documents de l'étude et signalée, conformément au protocole, au vigilant de l'essai (vigilant du BGRC ou son représentant). Le vigilant de l'essai statuera

Code pénal
- Faux et usage de faux : 3 ans de prison et 45 000 € d'amende (art 441-1 du Code pénal)
- Escroquerie : 5 ans de prison et 375 000 € d'amende (art 313-1 du Code pénal)
- Subordination de témoin : 3 ans de prison et 45 000 € d'amende (art 434-15 du Code pénal)
- Mise en danger de la vie d'autrui : 1 an de prison et 15 000 € d'amende (art 223-1 du Code pénal)
- Recel, complicité de recel : 5 ans de prison et 375 000 € d'amende (art 321-1 du Code pénal)
- Négligence (art 121-3 du Code pénal)

Violation du secret professionnel
- 1 an de prison et 15 000 € d'amende (art 226-13 du Code pénal)
- Art R4127-1 et -4 du Code de la santé publique

Code de la Santé Publique
- Absence de recueil de consentement : 3 ans de prison et 45 000 € d'amende (art L1126-1 du Code de la santé publique)
- Non-respect des dispositions relatives aux personnes protégées, aux recherches biomédicales à mettre en œuvre dans les situations d'urgence : 3 ans de prison et 45 000 € d'amende (art L1126-3 du Code de la santé publique)
- Pratiquer ou faire pratiquer une recherche biomédicale sans avis favorable du CPP et/ou autorisation de l'ANSM préalable ou une recherche interdite par l'ANSM : 1 an de prison et 15 000 € d'amende (art L1126-5 du Code de la santé publique)

Loi CNIL
- Mise en œuvre d'un traitement de données avant l'autorisation de la CNIL : 5 ans de prison et 300 000 € d'amende (art. 226-16 du Code pénal)
- Refus ou entrave au bon exercice des droits des personnes : 1 500 € – 3 000 € en cas de récidive (art. 131-13 du Code pénal Décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005)
- Communication d'informations à des personnes non-autorisées : 5 ans de prison et 300 000 € d'amende (art. 226-22 du Code pénal)
- Non-respect de l'obligation de sécurité : 5 ans de prison et 300 000 € d'amende (art. 226-17 du Code pénal)

Figure 4. Sanctions prévues dans l'exercice des essais cliniques.

sur la conduite à tenir selon le type d'étude et le type de manifestation. Il est en charge de la transmission des informations à la pharmacovigilance nationale ou européenne le cas échéant.

Les différents comités effectuent également un suivi durant la phase de réalisation de l'étude. Toute modification du protocole doit être évaluée par les personnes concernées (investigateur coordonateur, promoteur (DCSSA) et BGRC). Si son impact est significatif sur un aspect essentiel de la recherche, elle peut impliquer une démarche réglementaire spécifique (demande d'avis du CPP et/ou autorisation ANSM pour amendement au protocole) et la suspension des inclusions en attendant le nouvel avis et/ou la nouvelle autorisation.

L'étude peut s'arrêter temporairement ou définitivement plus tôt que prévu, du fait du promoteur (DCSSA), des autorités (CPP, ANSM) ou de l'investigateur, pour de multiples raisons (défaut d'inclusion, événement indésirable grave, fait nouveau, budget insuffisant, etc.). En cas d'arrêt de l'étude, des démarches sont à réaliser avec l'ensemble des acteurs de la recherche (investigateurs, collaborateurs, prestataires, BGRC, DCSSA, ANSM, CPP, etc.).

Au cours du suivi, des analyses statistiques intermédiaires ne peuvent être réalisées que si elles ont été prévues dans le protocole initial. Elles visent à détecter au plus tôt un bénéfice ou un effet délétère.

Clôture de la recherche

L'investigateur doit alerter le BGRC de la date de la fin de la participation du dernier sujet qui correspond réglementairement à la date de fin de l'étude. Le BGRC alerte le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA de la fin de l'étude et communique cette date au CPP et à l'ANSM.

Les données sont saisies soit tout au long des inclusions et du suivi des sujets, soit en fin d'étude. Les données doivent ensuite être contrôlées par le *data-manager* défini dans le protocole. Ces contrôles peuvent impliquer des demandes de corrections auprès de ceux qui sont à la source de l'information. À l'issue des corrections, la base de données devient définitive et doit être verrouillée. Les données sont la propriété du promoteur de la recherche (DCSSA).

Une réunion de fin de l'étude (visite de clôture) doit avoir lieu dans les différents centres. Son but est de valider les dernières données, gérer le matériel et rappeler les obligations de l'investigateur, notamment en termes d'archivage et de publication.

Le rapport final de la recherche doit être écrit par l'équipe-projet, en lien avec la DCSSA et le BGRC, dans un délai d'un an après la fin de l'étude (fin de participation du dernier patient). Ce rapport doit suivre une trame spécifique, disponible auprès du BGRC. Une synthèse du rapport final, dont la forme est également codifiée, est également rédigée par l'équipe-projet et le BGRC, puis transmise au bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA pour envoi au CPP et à l'ANSM.

Conclusion

Le(s) article(s) scientifique(s) issu(s) de la recherche doit (vent) suivre un plan prédéfini selon le type de recherche et faire apparaître les auteurs proportionnellement à leur contribution à l'étude.

Un résumé de l'étude destiné aux patients doit être rédigé par l'équipe-projet pour informer des résultats globaux de l'étude.

Un suivi réglementaire, administratif et financier doit être réalisé, avec les investigateurs, le bureau « Pilotage de la recherche » de la DCSSA et le BGRC (suivi des démarches réglementaires, des autorisations, des délégations de tâches dans les centres, suivi financier…).

Enfin, l'ensemble des documents de la recherche doit être archivé, selon un plan de classement spécifique pour une durée d'au moins 15 ans, variable selon le type de document et le type d'étude (9). À l'issue, le détenteur peut détruire les archives selon les règles de destruction des dossiers médicaux, après accord du promoteur de l'étude.

* L'Association médicale mondiale a été créée en 1947 pour assurer l'indépendance des médecins et atteindre les plus hautes normes en matière d'éthique et de soins de santé.

** Directive européenne 75/138 du 20 mai 1975 sur les essais cliniques, Code de déontologie et article 6-3 du Code civil citant qu'« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui ».

*** Un modèle de protocole est proposé dans l'appel annuel à projets de recherche clinique de la DCSSA.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Goussard C. Ethique dans les essais cliniques. Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. Med Sci, 2007 ; 23 : 777-81.
2. Benassayag, M. De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale. Paris : Ed. Ellipses ; 2000:160 p.
3. Demarez JP. De Nuremberg à aujourd'hui. Les comités d'éthique dans l'expérimentation humaine. Med Sci 2008 ; 24 : 208-12.
4. Berche P, Lefrère JJ. L'enquête Tuskegee sur la syphilis. Press Med 2010 ; 39 : 1324-9.
5. Jaillon P, Demarez JP. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988. Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Med Sci 2008 ; 24 : 323-7.
6. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Journal officiel de la République française du 22 décembre 1988 ; 16032.
7. Lemaire F, Matei M. De la loi Huriet à la loi Jardé. Rev Mal Resp 2013 ; 30 : 4-5.
8. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel de la République française du 11 août 2004 ; 14277.
9. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Journal officiel de la République française du 30 novembre 2006.
10. Loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Journal officiel de la République française du 2 juillet 1994 ; 9559.
11. Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. Journal officiel de la République française du 30 juillet 1994 ; 11056.
12. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Journal officiel de la République française du 30 juillet 1994 ; 11060.
13. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal officiel de la République française du 7 août 2004 ; 14040.
14. Matei M, Lemaire F. Loi Jardé et règlement européen : quelle législation pour la recherche impliquant la personne humaine en France. Presse Med 2013 ; 42 : 1482-4.
15. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne du 27 mai 2014 ; 1
16. Instruction n° 240/DEF/DCSSA/ETG du 28 août 1984 fixant les attributions et portant organisation du comité des expérimentations cliniques institué dans les hôpitaux des armées. BOC p. 5099
17. Instruction n° 549/DEF/DCSSA/EPG/ECX du 23 avril 2003 relative aux expérimentations réalisées par les professionnels de santé du Service de santé des armées. BOC, 2003, p. 3686
18. Plan d'action Recherche clinique du Service de santé des armées 2012-2014. Document technique N°2176/DEF/DCSSA/AST/REC du 29 décembre 2011.



Diapositive présentée par M. Queyroy † lors du colloque du 17/10/12.