

LIVRE BLEU

**DISPOSER EN FRANCE
D'UNE RECHERCHE EN SANTÉ
EFFICACE ET ATTRACTIVE,
*rien de plus simple !***



**PARTIE 1.
LA RECHERCHE
CLINIQUE**

À PROPOS

« Ce livre bleu n'est pas une commande.

Ce livre bleu est le fruit de l'exaspération professionnelle d'un avocat qui accompagne depuis 24 ans des promoteurs académiques, des promoteurs industriels, des centres d'investigation, des CRO, des ARC, des TEC, des organismes de recherches, des centres de ressources biologiques, etc.

L'avocat doit conseiller ses clients afin de leur permettre de respecter le droit.

L'avocat doit défendre ses clients lorsqu'il leur est reproché de ne pas respecter le droit.

Lorsqu'un avocat n'est plus capable de conseiller ou de défendre utilement ses clients du fait d'une règle de droit incohérente, incompréhensible, dénuée de toute logique juridique, il ne peut alors tout simplement plus exercer son métier.

L'avocat est un gardien de la Loi.

L'avocat œuvre pour la justice et combat de toutes ses forces l'injustice.

Une règle de droit incohérente conduit inévitablement à l'arbitraire.

Dans une démocratie, l'arbitraire est intolérable ».

Thomas ROCHE, Avocat

à Jean-Marc GANDON

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE 1 - LA RECHERCHE CLINIQUE

	INTRODUCTION	page 05
--	---------------------	---------

1.	RÉELLEMENT METTRE EN COHÉRENCE LE DROIT FRANÇAIS AVEC LE DROIT EUROPÉEN	page 08
-----------	--	---------

1.1	Illégalité des recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament	page 09
------------	--	---------

1.2	Illégalité des recherches impliquant la personne humaine portant sur un DM ou DMDIV	page 10
------------	---	---------

1.3	Apparition de nouvelles études portant sur des DMDIV entrant dans le champ d'application des RIPH mais ne répondant pas à la définition des RIPH !	page 12
------------	--	---------

2.	L'USAGE CATASTROPHIQUE DES ORDONNANCES PAR LE GOUVERNEMENT	page 16
-----------	---	---------

3.	RECONNAÎTRE QUE LES RECHERCHES NON INTERVENTIONNELLES N'ONT JAMAIS ÉTÉ ENCADRÉES EN FRANCE	page 26
-----------	---	---------

3.1	Encadrer les recherches non interventionnelles à tout prix !	page 26
------------	--	---------

3.2	Vouloir faire entrer des ronds dans des carrés...	page 27
------------	---	---------

3.3	Pour finalement, en toute discrétion, faire entrer des ronds dans des ronds !	page 29
------------	---	---------

3.4	Et reconnaître enfin que les vraies recherches non interventionnelles (ou observationnelles) sont des recherches sur données	page 33
------------	--	---------

4.	ASSURER LA LÉGALITÉ DES TEXTES RÉGLEMENTAIRES	page 36
-----------	--	---------

	SYNTHÈSE	page 38
--	-----------------	---------

	REMERCIEMENTS	
--	----------------------	--

INTRODUCTION

On sous-estime souvent, voire on ignore complètement, les effets néfastes d'une réglementation inadaptée, incohérente, obscure, surabondante sur un domaine d'activité.

Si la recherche en santé française est aujourd'hui peu performante et peu attractive, l'explication se trouve en grande partie dans le délitement de son encadrement juridique.

L'ambition de ce livre bleu, qui se déclinera en deux parties, est de présenter une mise en perspective des difficultés majeures soulevées par la réglementation encadrant la recherche clinique et la recherche sur échantillons biologiques humains, tout en proposant des évolutions simples de ces cadres juridiques susceptibles d'être mises en œuvre immédiatement afin de simplifier le quotidien des chercheurs et d'améliorer l'attractivité de la recherche française.

Espérons qu'il existe encore une volonté politique de proposer aux acteurs de la recherche une sérénité juridique propice au développement de leurs activités et d'offrir aux patients un accès précoce à des solutions thérapeutiques innovantes !

« Seule la loi claire, simple, limpide, transparente, compréhensible de tous peut être respectée, devenir efficace et assurer ce que l'on peut attendre du droit : la justice, l'ordre, la prévisibilité, la sécurité, le bien-être, la paix et peut-être le bonheur. »

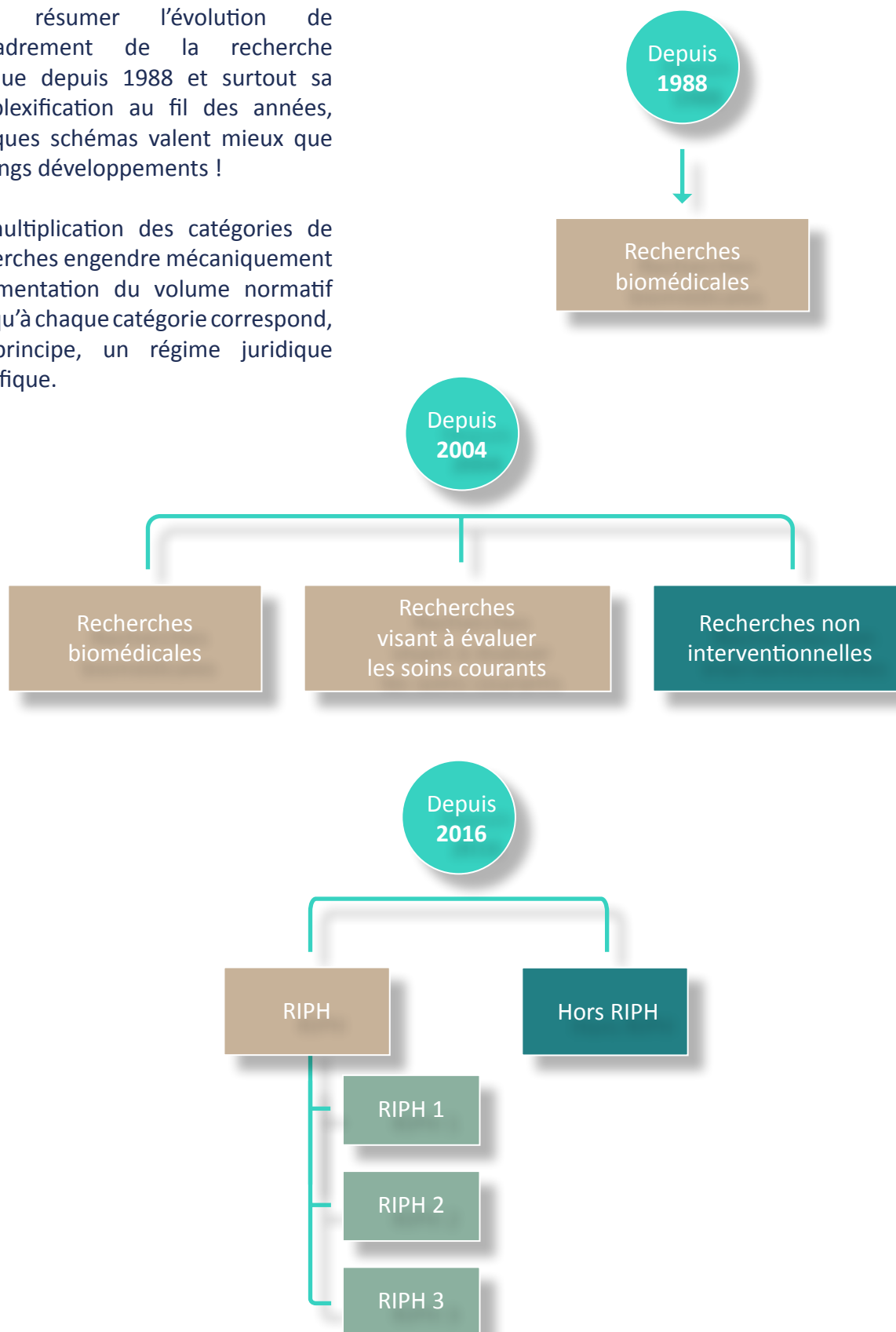
Philippe Malaurie, L'intelligibilité des lois. Pouvoirs 2005/3 (n°114), p 131 à 137

PARTIE 1.

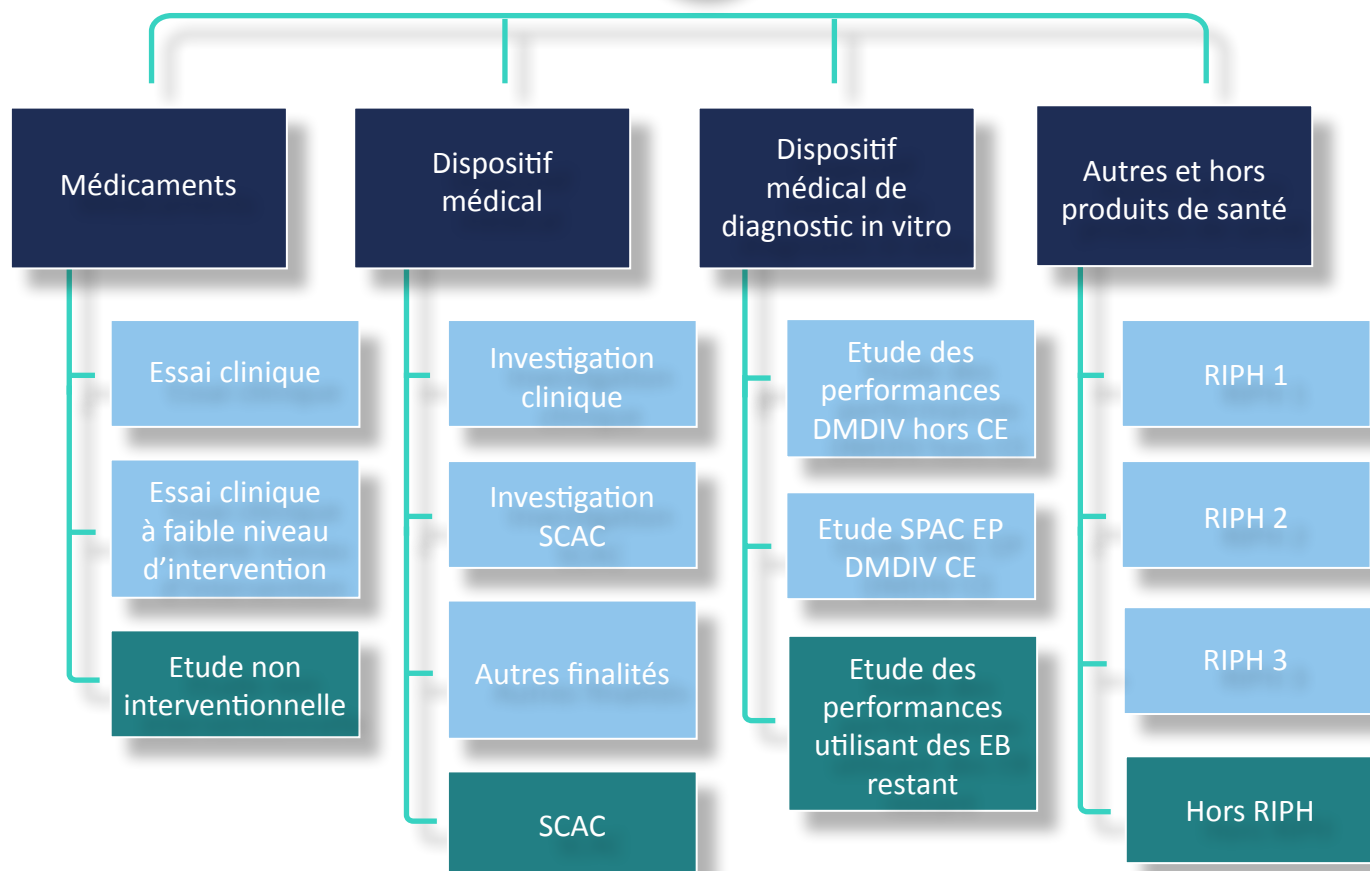
LA RECHERCHE CLINIQUE

Pour résumer l'évolution de l'encadrement de la recherche clinique depuis 1988 et surtout sa complexification au fil des années, quelques schémas valent mieux que de longs développements !

La multiplication des catégories de recherches engendre mécaniquement l'augmentation du volume normatif puisqu'à chaque catégorie correspond, en principe, un régime juridique spécifique.



Depuis
2022



Afin de résumer simplement cette inflation législative, il suffit de constater qu'en 36 ans, en France,

LE NOMBRE DE CATÉGORIES DE RECHERCHES EST PASSÉ DE 1 À 14

(et encore on vous épargne quelques sous-catégories) !

AUJOURD'HUI,

si nous voulons développer une recherche clinique performante, les leviers d'action ne se trouvent pas au niveau des textes européens, qui sont applicables de la même façon pour tous les États membres, mais bien au niveau de notre réglementation locale.

Celle-ci peut largement être améliorée, afin de permettre à la France de disposer d'une recherche clinique efficace et attractive.

1.

RÉELLEMENT METTRE EN COHÉRENCE LE DROIT FRANÇAIS AVEC LE DROIT EUROPÉEN

Depuis 1988 et l'adoption de la loi Huriet-Sérusclat, la France dispose d'un cadre juridique national pour la recherche clinique.

Bien qu'influencé par certains textes européens et notamment la directive 2001/20/CE, transposée en 2004, ce cadre juridique était exclusivement codifié dans le Code de la santé publique.

L'entrée en application de règlements européens entre 2021 et 2022 relatifs aux essais cliniques de médicaments, aux investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux (DM) et aux études des performances relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) est venue totalement modifier ce schéma juridique.

Concrètement, aujourd'hui, selon la catégorie de recherche, le cadre juridique sera défini par un

règlement européen et/ou le Code de la santé publique.

Les textes de référence ne se trouvent plus exclusivement dans le Code de la santé publique, mais prioritairement dans des textes européens, complétés par des dispositions nationales pouvant être codifiées dans le Code de la santé publique ou contenues dans des arrêtés.

En résumé, le droit français propose aujourd'hui une catégorisation des recherches cliniques, reproduite ci-après, qui ne respecte pas le droit européen. En effet, les dispositions réglementaires françaises maintiennent des catégories de recherches, qualifiées de RIPH portant sur des produits de santé (médicament, DM et DMDIV), alors qu'elles ne devraient relever en première intention que du droit européen.

Essai clinique de médicament	Investigation clinique portant sur des DM	Etude des performances de DMDIV	Recherche impliquant la personne humaine
			RIPH portant sur des médicaments
			RIPH (dont RIPH 3) portant sur des DM
			RIPH (dont RIPH 3) portant sur des DMDIV
Règlement (UE) n°536/2014	Règlement (UE) n°2017/745	Règlement (UE) n°2017/746	Code de la santé publique
Code de la santé publique	Code de la santé publique	Code de la santé publique	

Il est essentiel que le droit français respecte le principe de hiérarchie des normes et que les dispositions nationales (législatives ou réglementaires) n'entrent pas en opposition avec les textes européens (Règlement) de niveau supérieur.

Les RIPH ne peuvent plus porter sur des produits de santé.

Lors de l'entrée en application des règlements européens précités, il convenait de modifier le droit français pour s'assurer de cette parfaite imbrication entre ces deux normes juridiques, de niveau supérieur (Règlements européens) et de niveau inférieur (droit français).

Quelques ordonnances ou décrets ont bien été promulgués mais, malheureusement, ils sont venus modifier le droit national de manière imparfaite, créant d'importantes confusions quant au régime juridique devant être appliqué selon la nature de la recherche.

1.1 Illégalité des recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament

En premier lieu, nous pouvons évoquer le décret n°2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament (JORF du 6 mars 2022).

Au lieu de supprimer toute référence aux médicaments dans la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « loi Jardé »), dont l'expérimentation clinique est dorénavant exclusivement encadrée par le Règlement (UE) n° 536/2014, l'article 1 de ce décret est venu modifier la définition des « recherches impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur un médicament ».

Ainsi, depuis mars 2022, l'article R. 1121-1-1 du CSP définit les RIPH portant sur un médicament comme :

« toute recherche portant sur un ou plusieurs médicaments n'entrant pas dans le champ d'application de l'article premier du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Elles visent à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques de ces médicaments ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. La décision de prescription du ou des médicaments est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci. »

Lorsqu'un promoteur souhaite qualifier son protocole de recherche, comment peut-il identifier **une recherche portant sur un médicament n'entrant pas dans le champ d'application du Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments** et donc correspondant à une RIPH ?

Est-ce seulement possible lorsque l'on sait que le Règlement s'intéresse à toutes les études cliniques portant sur des médicaments, qu'il encadre les essais cliniques de médicaments et qu'il ne donne pas la possibilité aux États membres de créer de cadre juridique pour les études qui ne seraient pas des essais cliniques ?

Ce n'est évidemment pas possible et la définition contenue à l'article R. 1121-1-1 du CSP est illégale puisqu'il ne peut pas exister de recherches portant sur des médicaments n'entrant pas dans le champ d'application du Règlement (UE) n° 536/2014.

1.2 Illégalité des recherches impliquant la personne humaine portant sur un DM ou un DMDIV

Ce même décret aurait également dû abroger certaines dispositions de l'article R. 1121-2 du CSP qui font référence à des études portant sur des DM ou des DMDIV qui sont pourtant dorénavant exclusivement encadrées par des règlements européens.

« Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 [RIPH 3] portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle et qui se conforment :

1° Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée, notamment, lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les dispositifs médicaux, dans la notice d'utilisation pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, ou à défaut sur l'étiquetage ; »

Selon ces dispositions réglementaires, il existerait donc encore des RIPH portant sur des DM et des RIPH portant sur des DMDIV. Cette possibilité n'est pas offerte par les règlements (UE) n°2017/745 et (UE) n°2017/746 qui catégorisent les différentes investigations cliniques et études des performances qui peuvent être menées respectivement sur des DM et des DMDIV.

En résumé, le droit français propose aujourd'hui une catégorisation des recherches cliniques, reproduite ci-après, qui ne respecte pas le droit européen. En effet, les dispositions réglementaires maintiennent des catégories de recherches, qualifiées de RIPH portant sur des produits de santé (médicament, DM et DMDIV), alors qu'elles ne devraient relever en première intention que du droit européen.

En synthèse, le schéma juridique de la recherche clinique en 2024 devrait se présenter de la manière la plus simple qu'il soit:

Essai clinique de médicament	Investigation clinique portant sur des DM	Etude des performances de DMDIV	Recherche impliquant la personne humaine
Règlement (UE) n°536/2014	Règlement (UE) n°2017/745	Règlement (UE) n°2017/746	Code de la santé publique
Code de la santé publique	Code de la santé publique	Code de la santé publique	

ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE

Prendre un décret :

- supprimant la définition des « *recherches impliquant la personne humaine portant sur des médicaments* » et des « *recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical* » mentionnées à l'article R. 1121-1-1 du CSP.
- modifiant l'article R. 1121-2 du CSP pour supprimer toutes références aux RIPH portant sur des DM et DMDIV, comme suit :

« Article R1121-1-1

Modifié par Décret n°2022-323 du 4 mars 2022 - art. 1

~~Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme toute recherche portant sur un ou plusieurs médicaments n'entrant pas dans le champ d'application de l'article premier du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Elles visent à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques de ces médicaments ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. La décision de prescription du ou des médicaments est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.~~

~~Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.~~

Les autres catégories de recherches font l'objet, en tant que de besoin, d'une définition prise par arrêté du ministre chargé de la santé ou par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence. »

« Article R1121-2

Version en vigueur depuis le 07 mars 2022

Modifié par Décret n°2022-323 du 4 mars 2022 - art. 1

Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle et qui se conforment :

1° Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée, notamment, lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les dispositifs médicaux, dans la notice d'utilisation pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, ou à défaut sur l'étiquetage ;

2° Pour les recherches portant sur les produits sanguins labiles, à la décision mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 ;

3° Pour les recherches portant sur les tissus issus du corps humain et sur les préparations de thérapie cellulaire, à l'autorisation mentionnée à l'article L. 1243-2 ;

La décision de prescription ou d'utilisation des produits mentionnés ci-dessus est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.

Les autres catégories de recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 font l'objet, en tant que de besoin, d'une définition prise par arrêté du ministre chargé de la santé. »

1.3 Apparition des nouvelles études portant sur des DMDIV entrant dans le champ d'application des RIPH mais ne répondant pas à la définition des RIPH !

En second lieu, il convient de s'intéresser à l'ordonnance n°2022-1086 du 29 juillet 2022 portant adaptation du droit français au Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux DMDIV (JORF 30 juillet 2022).

Ce texte est venu modifier le champ d'application de la loi relative aux RIPH en créant des RIPH portant sur des DMDIV qui ne seraient pas des études des performances au sens du Règlement précité.

Comme nous le mentionnons préalablement, les études des performances sont encadrées par les articles 56 et suivants le Règlement (UE) n°2017/746.

La simple création de telles catégories de recherche portant sur des DMDIV au niveau national constitue un non sens, mais plus encore conduit à un résultat complètement incohérent.

Pour s'en convaincre, il suffit d'étudier les définitions de ces nouvelles études qui entrent dans le champ d'application des RIPH :

« étude conduite sur un dispositif portant le marquage CE, utilisé ou non dans sa destination, ou ne portant pas le marquage CE, dont les résultats ne peuvent pas influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou ne sont pas utilisés pour orienter les soins, et ne comportant ni prélèvement chirurgical invasif réalisé aux seules fins de l'étude, ni aucune procédure invasive supplémentaire ou d'autres risques pour le participant à l'étude. »

Pour résumer, si une étude des performances portant sur un DMDIV est réalisée à partir d'échantillons dont l'obtention n'a nécessité aucun acte invasif spécifique et donc certainement à partir d'échantillons déjà disponibles, quel est l'enjeu éthique ? Une telle étude s'apparente à l'usage secondaire d'échantillons biologiques (résidus opératoires, résidus de diagnostic, etc.) ou comme le mentionne l'article 57 du Règlement (UE) n° 2017/746 à une étude des performances « utilisant des échantillons restants ».

Or, il ne s'agit nullement d'une étude clinique pratiquée sur l'être humain, mais uniquement d'une étude réalisée à partir d'échantillons existants et, de ce fait, exclue du champ d'application des études des performances encadrées par le Règlement (UE) n°2017/746 (art.57).

Pourquoi la France a-t-elle soudainement décidé d'intégrer une telle catégorie d'étude portant sur des échantillons biologiques dans le champ d'application de sa législation relative aux recherches impliquant la personne humaine ?

Encore un mystère qui entoure l'élaboration de ces ordonnances laissées au seul pouvoir réglementaire et dont le « contrôle » législatif se limite à une ratification de pure forme sans aucune analyse critique !

« étude conduite sur un dispositif portant le marquage CE et utilisé dans sa destination, dont les résultats peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou être utilisés pour orienter les soins, et ne comportant pas de procédure additionnelle invasive ou lourde ; » !

Quelle est la démarche expérimentale d'une telle étude, correspondant en réalité à la description de l'utilisation d'un DMDIV dans le cadre du soin ?

Une telle étude qui n'est pas « pratiquée sur l'être humain » et qui ne vise pas le « développement des connaissances biologiques ou médicales » ne peut donc pas être qualifiée de RIPH au sens du 1^{er} alinéa de l'article L. 1121-1 du CSP.

Une fois encore, ces nouvelles dispositions apportent de la confusion et complexifient

grandement le travail de qualification qui incombe aux promoteurs, et de contrôle de ces qualifications devant être opéré par les CPP et l'ANSM.

Aucune recherche clinique portant sur un DMDIV ne doit être encadrée par des dispositions nationales du moment qu'il existe un cadre européen pour de telles recherches, sauf à vouloir créer des cadres juridiques inutiles et inappropriés ayant pour seule conséquence d'entraver le quotidien des chercheurs.



ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE

1/2

- Supprimer les dispositions introduites par l'article 1^{er} de l'Ordonnance n° 2022-1086 en ce qu'elles sont illégales (non conformes au Règlement (UE) n°2017/746) et ne correspondent pas à des recherches impliquant la personne humaine.
- En profiter pour permettre la mise en place de copromotions pour des RIPH, au même titre que pour les essais cliniques de médicament, en supprimant toute référence à la désignation d'un promoteur unique.

« Article L1121-1

Version en vigueur depuis le 31 juillet 2022

Modifié par Ordonnance n°2022-1086 du 29 juillet 2022 - art. 1

Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche impliquant la personne humaine ».

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. ~~Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.~~

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

Les dispositions du présent titre, à l'exception de celles mentionnées aux chapitres IV, V et VI, ne sont pas applicables aux :

a) Essais cliniques de médicaments régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 ;

b) Investigations cliniques de dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 régis par les dispositions de ce règlement.

c) Etudes des performances de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 régies par les dispositions de ce règlement.

~~Par dérogation à l'alinéa précédent, relèvent des chapitres I à III bis, à l'exception des dispositions de l'article L. 1123-10, et du chapitre VIII du présent titre les recherches impliquant la personne humaine portant sur des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) précité, qui ne sont pas régies par ce règlement et répondent à au moins une des conditions suivantes :~~

~~-étude conduite sur un dispositif portant le marquage CE, utilisé ou non dans sa destination, ou ne portant pas le marquage CE, dont les résultats ne peuvent pas influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou ne sont pas utilisés pour orienter les soins, et ne comportant ni prélèvement chirurgical invasif réalisé aux seules fins de l'étude, ni aucune procédure invasive supplémentaire ou d'autres risques pour le participant à l'étude ;~~

~~-étude conduite sur un dispositif portant le marquage CE et utilisé dans sa destination, dont les résultats peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou être utilisés pour orienter les soins, et ne comportant pas de procédure additionnelle invasive ou lourde ;~~

~~-étude évaluant des dispositifs mentionnés au paragraphe 5 de l'article 5 du règlement (UE) précité fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé, au sens du même règlement, et qui satisfont à l'ensemble des conditions mentionnées aux points a à i de ce paragraphe 5.~~

~~Dans le cadre de ces recherches, la notification des événements indésirables graves et des défauts de dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) précité survenus s'effectue conformément à l'article 76 du même règlement. »~~

L'USAGE CATASTROPHIQUE DES ORDONNANCES PAR LE GOUVERNEMENT

L'article 38 de la Constitution donne la possibilité au Gouvernement de demander au Parlement l'autorisation de prendre par ordonnances des mesures qui sont normalement du domaine de la loi.

En matière de recherche clinique, les ordonnances sont devenues la règle, démontrant ainsi le désintérêt complet du législateur pour ce secteur d'activité et les enjeux sociétaux qu'il représente.

Pour s'en convaincre, il suffit de constater l'absence d'intérêt porté par l'Assemblée nationale à la proposition de loi relative à l'innovation en santé, adoptée en 1ère lecture par le Sénat le 22 février 2022 (<https://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl21-223.html>).

Cette proposition de loi a été transmise une seconde fois à l'Assemblée nationale le 12 juillet 2022 et depuis n'a plus donné signe de vie ...

Le pouvoir réglementaire agit donc sur le cadre législatif de la recherche clinique en toute autonomie et sans aucun réel contrôle du pouvoir législatif. Les travaux parlementaires, lors de l'examen des lois portant ratification des ordonnances, ne font apparaître aucun examen approfondi (voire aucun examen tout court) des dites ordonnances.

Or, lorsqu'aucun contrôle n'est opéré sur le pouvoir réglementaire, nous pouvons être sûrs d'assister à une prolifération de normes juridiques complexes, inutiles et de bien piètre qualité.

Nous pouvons très facilement illustrer ces propos en nous intéressant aux différentes ordonnances prises au cours des dernières années afin de « faciliter » la mise en œuvre du droit européen de la recherche clinique et l'adaptation en conséquence de notre droit national :



Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine



Ordonnance n°2022-582 du 20 avril 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux



Ordonnance n°2022-1086 du 29 juillet 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'entrée en application de règlements européens encadrant les essais cliniques, les investigations cliniques et les études des performances impliquait d'aménager notre droit national afin que celui-ci complète les dispositions européennes.

▶ **ETAPE 1 : EXCLUSION DE CERTAINES RECHERCHES DU CHAMP D'APPLICATION DES RIPH, DU FAIT DE LEUR ENCADREMENT AU NIVEAU EUROPÉEN.**

*« Art. L. 1121-1 du CSP
(...) »*

Les dispositions du présent titre, à l'exception de celles mentionnées aux chapitres IV, V et VI, ne sont pas applicables aux :

a) Essais cliniques de médicaments régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 ;

b) Investigations cliniques de dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 régis par les dispositions de ce règlement.

c) Etudes des performances de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 régies par les dispositions de ce règlement. »

▶ **ETAPE 2 : CRÉATION DE DISPOSITIONS PARTICULIÈRES APPLICABLES AUX RECHERCHES ENCADRÉES AU NIVEAU EUROPÉEN AFIN DE COMPLÉTER CE CADRE JURIDIQUE PAR DES DISPOSITIONS NATIONALES SPÉCIFIQUES.**

- Chapitre IV : Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments*
- Chapitre V : Dispositions particulières applicables aux investigations cliniques de dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017*
- Chapitre VI : Dispositions particulières applicables aux études des performances de dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017*

En résumé le régime juridique de chaque catégorie de recherche peut se synthétiser de la façon suivante.

Essai clinique de médicament	Investigation clinique portant sur des DM	Etude des performances de DMDIV	Recherche impliquant la personne humaine
Règlement (UE) n°536/2014	Règlement (UE) n°2017/745	Règlement (UE) n°2017/746	
Code de la santé publique Livre 1 ^{er} Titre II Chapitre IV Art. L. 1124-1	Code de la santé publique Livre 1 ^{er} Titre II Chapitre V Art. L. 1125-1 à L. 1125-31	Code de la santé publique Livre 1 ^{er} Titre II Chapitre VI Art. L. 1126-1 à L. 1125-29	Code de la santé publique Livre 1 ^{er} Titre II Chapitre I, II, III, IIIbis, VII et VIII
Art. R. 1121-1 et s.	Décret d'application non encore publié	Décret d'application non encore publié	Art. R. 1121-1 et s.

Un seul élément doit attirer l'attention d'un juriste averti à la lecture de ce tableau : **le volume de dispositions légales venant compléter la réglementation européenne.**

Pour les médicaments ► 1 seul article

Pour les DM ► 31 articles

Pour les DMDIV ► 29 articles

En d'autres termes, l'ordonnance de 2016 arrive à compléter le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments avec un seul article, alors que les ordonnances de 2022 estiment nécessaire de compléter le cadre juridique des investigations cliniques de DM et des études des performances de DMDIV par, respectivement, 31 et 29 articles de loi !



COMMENT PEUT-ON EXPLIQUER CETTE INFLATION LÉGISLATIVE ?

1: Les règlements (UE) n°2017/745 et n°2017/746 sont moins étoffés s'agissant des investigations cliniques et des études des performances que peut l'être le règlement (UE) 536/2014 qui se consacre exclusivement aux essais cliniques.

Cet argument peut s'entendre, mais des solutions existent pour éviter malgré tout cette profusion d'articles législatifs et notamment par le jeu de renvois à des dispositions existantes.

C'est exactement la solution qui a été retenue par l'ordonnance de 2016 et la création de l'article L. 1124-1 du CSP.

« IV.-Sont applicables aux essais cliniques mentionnés au I les dispositions du présent chapitre ainsi que les dispositions des articles L. 1121-10, L. 1121-11, L. 1121-13, L. 1121-14, L. 1121-16, L. 1121-16-1, L. 1123-10, L. 1128-1 à L. 1128-12, L. 5121-1-1, L. 5125-1 et L. 5126-1. Ces essais sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. »

Bien évidemment, cela demande un peu de travail d'adaptation des dispositions existantes afin d'intégrer les investigations cliniques concernées par tel ou tel principe général, mais cela n'est pas insurmontable. À noter d'ailleurs que ce travail d'adaptation n'a pas encore été effectué pour les essais cliniques de médicaments !

Par exemple, l'article L. 1121-10 du CSP nécessiterait d'être modifié afin d'intégrer les investigations cliniques concernées par l'obligation d'assurance incombant à chaque promoteur (mais aussi les essais cliniques de médicaments !). Les modifications nécessaires sont matérialisées ci-après en gras et soulignées :

Article L1121-10

(...)

« Toute recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1, tout essai clinique au sens du Règlement (UE) 536/2014, toute investigation clinique au sens de l'article 62, 74.2, 82 et tout investigation SCAC avec procédure additionnelle lourde ou invasive au sens de l'article 74.1 du Règlement (UE) 2017/745 exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche mentionnée au précédent alinéa, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci. Dans le cas où la personne qui s'est prêtée à la recherche est âgée de moins de dix-huit ans au moment de la fin de celle-ci, ce délai minimal court à partir de la date de son dix-huitième anniversaire. (...) »

2 : Les rédacteurs des ordonnances de 2022 ont juste trouvé plus simple de procéder à un vaste copier-coller plutôt que de s'ennuyer à essayer d'endiguer l'explosion législative par de subtils renvois à des dispositions existantes.

Mais finalement est-ce si grave de multiplier les articles de loi et d'accroître le volume du Code de la santé publique qui a d'ores et déjà dépassé les seuils d'obésité morbide ?

LA RÉPONSE EST ÉVIDEMMENT « OUI » !

« L'inflation législative a pour conséquence l'ignorance des lois, leur ineffectivité et finalement leur dévalorisation dans l'esprit public ».

Jean Carbonnier, Droit civil. Introduction, PUF, « Thémis », 27e éd., 2002, n°45, p.123.

La difficulté est d'autant plus grande lorsqu'il s'agit d'un copier-coller hasardeux qui conduit à la création de dispositions législatives inapplicables, et bien souvent inutiles.

DÉMONSTRATIONS AVEC LES INVESTIGATIONS CLINIQUES PORTANT SUR DES DM.

Comme nous l'avons expliqué préalablement, les dispositions du règlement (UE) n° 2017/745 nécessitent d'être complétées par des dispositions nationales non contenues dans le Règlement car, selon ce dernier, devant être traitées au niveau national.

Pour disposer d'un régime juridique parfait, il convient que les dispositions nationales s'imbriquent parfaitement avec celles issues du Règlement.

Ce dernier crée plusieurs catégories d'investigations cliniques, et des régimes juridiques associés, que l'on pourrait résumer ainsi :

- ▶ Les investigations cliniques (Art. 62)
- ▶ Les investigations SCAC (I SCAC) avec procédures additionnelles lourdes ou invasives (Art. 74.1)
- ▶ Les investigations SCAC (I SCAC) avec procédures additionnelles non lourdes et non invasives (Art. 74.1)
- ▶ Les investigations cliniques portant sur un DM marqué CE hors indication (Art. 74.2)
- ▶ Les investigations cliniques conduites à d'autres fins (Art. 82)

En toute logique, nous devrions retrouver dans la législation française ces mêmes notions !
Mais bien évidemment vous l'aurez compris, il n'en est rien !

Les articles L. 1125-1 à L. 1121-31 qui composent le chapitre V consacré aux dispositions particulières applicables aux investigations cliniques de dispositifs médicaux sont pour la plupart le fruit de copier-coller de dispositions législatives relatives aux recherches impliquant la personne humaine qui n'ont pas été réellement adaptées aux spécificités du droit européen encadrant les investigations cliniques.

RIPH	INVESTIGATIONS CLINIQUES
L. 1121-10 Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. Toute recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.	Art. L 1125-9 Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de l'investigation clinique pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à l'investigation clinique. Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. Toute investigation clinique à l'exception de celle qui ne comporte aucun risque ni contrainte et dans laquelle tous les actes sont réalisés et les produits utilisés de manière habituelle exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public. (...)

RIPH	INVESTIGATIONS CLINIQUES
Art. L. 1121-11 La recherche impliquant la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s’y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l’indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu’une personne peut percevoir au cours d’une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé. Le versement d’une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l’objet d’une mesure de protection juridique, des personnes majeures, hors d’état d’exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, hors d’état d’exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes faisant l’objet de soins psychiatriques en application des chapitres II à IV du titre Ier du livre II de la troisième partie du présent code ou de l’article 706-135 du code de procédure pénale et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d’autres fins que la recherche. Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches mentionnées au 1° de l’article L. 1121-1 bénéficient d’un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l’intermédiaire du médecin de leur choix.	Article L1125-10 L’investigation clinique ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s’y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l’indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu’une personne peut percevoir au cours d’une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé. Le versement d’une telle indemnité est interdit dans le cas des investigations cliniques effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l’objet d’une mesure de protection juridique, des personnes majeures hors d’état d’exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes faisant l’objet de soins psychiatriques en application des chapitres II à IV du titre Ier du livre II de la troisième partie du présent code ou de l’article 706-135 du code de procédure pénale et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d’autres fins que l’investigation clinique. Les personnes susceptibles de se prêter à des investigations cliniques comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle et lui faisant encourir des risques et des contraintes non minimes bénéficient d’un examen médical préalable adapté à l’investigation clinique. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l’intermédiaire du médecin de leur choix.

Or, au lieu de faire référence à des catégories d’investigations cliniques clairement définies par le Règlement (UE) 2107/745, les rédacteurs de l’ordonnance ont préféré des formules, basées sur le risque de prise en charge habituelle etc., totalement déconnectées du texte de référence qu’elle est censée compléter.

La conséquence d'une telle construction législative est très simple : l'arbitraire et donc l'insécurité juridique pour les promoteurs.

Un CPP va considérer qu'une I SCAC avec procédures additionnelles lourdes ou invasives (74.1) correspond à une « **investigation clinique comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle et lui faisant encourir des risques et des contraintes non minimales** », là ou un autre CPP considérera que cela ne concerne que les investigations cliniques portant sur un DM marqué CE hors indication (74.2) !

Il aurait été tellement plus simple de citer clairement les investigations cliniques concernées par l'obligation d'assurance, l'obligation de réaliser un examen médical préalable, l'obligation de disposer d'un lieu autorisé, l'obligation de prendre en charge les DM expérimentaux, etc.

Mieux encore, il aurait été tellement plus simple, plus cohérent et surtout plus efficace de ne créer au sein du chapitre V, qu'un seul article renvoyant aux principes généraux applicables aux recherches cliniques, à l'instar de ce qui avait été fait pour les essais cliniques de médicaments.

« L'obscurité des lois rend le droit imprévisible, en fait un instrument de l'arbitraire, indulgent envers les habiles et les puissants, impitoyable envers les faibles et les maladroits, une source permanente de conflits, de verbalismes, de procédures judiciaires interminables »

Philippe Malaurie, L'intelligibilité des lois. Pouvoirs 2005/3 (n°114), p 131 à 137

AUJOURD'HUI,

le constat est simple, les promoteurs d'investigations cliniques sont incapables d'identifier avec certitude les dispositions nationales applicables à leurs investigations cliniques.

Enfin, la création de nouvelles dispositions nationales sensées compléter le droit européen doit présenter un intérêt, être utile. Elle ne doit pas constituer un plagiat des dispositions européennes ou un renvoi vers ces dispositions. Une telle construction méconnaît le principe de primauté du droit européen et surtout présente des risques de contradiction de la norme nationale avec la norme européenne.

À titre d'illustration, quel est l'intérêt de l'article L. 1125-17 du CSP, à part alourdir encore un peu plus le Code de la santé publique qui n'en demandait pas tant ?

« Article L1125-17

Aucune investigation clinique ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit dans les conditions fixées au paragraphe 1 de l'article 63 du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017, après que lui a été délivrée l'information prévue aux paragraphes 2 à 6 de ce même article. Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par son représentant légal prévu au paragraphe 1 de l'article 63 du règlement (UE) précité. »

Les articles 62 4. f) et 63 du Règlement (UE) n°2017/745 sont pourtant suffisamment explicites et se suffisent à eux-mêmes.

« Art. 62

Exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs

(...)

4. Une investigation clinique visée au paragraphe 1 ne peut être conduite que si toutes les conditions suivantes sont remplies: (...)

f) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de le faire, son représentant légal a donné son consentement éclairé conformément à l'article 63; (...) »

« Article 63

Consentement éclairé

1. Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui effectue l'entretien visé au paragraphe 2, point c), et par le participant ou, si ce dernier n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, par son représentant légal après avoir été dûment informé conformément au paragraphe 2.

ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE



POUR LES INVESTIGATIONS CLINIQUES PORTANT SUR DES DM :

- Remplacer les articles L. 1125-1 à L. 1125-31 du CSP par un seul article L. 1125-1, renvoyant aux dispositions législatives pertinentes des Chapitres I, III et VIII (environ 15 articles) et lorsque cela est nécessaire, adapter ces dispositions pertinentes aux catégories de recherches définies par le Règlement (UE) n° 2017/745
- Publier les dispositions réglementaires nécessaires (décret) afin de finaliser le régime juridique des investigations cliniques portant sur des DM



POUR LES ÉTUDES DES PERFORMANCES PORTANT SUR DES DMDIV :

- Remplacer les articles L. 1126-1 à L. 1126-29 du CSP par un seul article L. 1126-1, renvoyant aux dispositions législatives pertinentes des Chapitres I, III, et VIII (environ 15 articles) et lorsque cela est nécessaire, adapter ces dispositions pertinentes aux catégories de recherches définies par le Règlement (UE) n° 2017/746
- Publier les dispositions réglementaires nécessaires (décret) afin de finaliser le régime juridique des études des performances portant sur des DMDIV

RECONNAÎTRE QUE LES RECHERCHES NON INTERVENTIONNELLES N'ONT JAMAIS ÉTÉ ENCADRÉES EN FRANCE

3.1 Encadrer les recherches non interventionnelles à tout prix !

Nous pouvons dater le début du délitement de la législation française relative à la recherche clinique au moment où certains ont souhaité créer un cadre légal pour les recherches « non-interventionnelles ».

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'origine de cette évolution ne se trouve pas dans la proposition de Loi déposée le 6 janvier 2009 par le député Olivier Jardé, mais plutôt dans l'avant-projet de loi HPST (« Hôpital, Patients, Santé et Territoire ») qui contenait un chapitre 4 intitulé « Modernisation de la recherche clinique ».

L'origine est donc bien gouvernementale et non pas parlementaire comme beaucoup le pensent.

Cependant, ne souhaitant pas présenter un projet de loi « fourre-tout » et déjà très riche, le Gouvernement de l'époque a décidé d'enlever de ce projet de loi le chapitre 4, consacré à la modernisation de la recherche clinique.

Plutôt que d'abandonner ce projet de

« modernisation de la recherche clinique », il a été décidé d'aller trouver un député qui pourrait porter une proposition de loi en ce sens, en la personne d'Olivier Jardé.

Voilà donc arriver à l'Assemblée nationale, le 6 janvier 2009, la proposition de loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, qui reprend intégralement le chapitre 4 de l'avant-projet de loi HPST, et qui mettra 3 ans pour être adoptée (5 mars 2012) et 7 ans pour être mise en application (18 novembre 2016) !

L'objectif essentiel de cette proposition de loi était clairement de faciliter la publication d'articles scientifiques concernant des recherches non-interventionnelles. La solution toute trouvée, pour répondre aux desideratas des puissantes revues scientifiques, a été d'intégrer dans les recherches biomédicales, les études non interventionnelles afin d'imposer un passage systématique de ces projets de recherche devant un CPP. Notre souveraineté législative est donc dépendante de revues scientifiques internationales !

« Un pan entier de la recherche clinique, la recherche non interventionnelle, ou observationnelle, c'est-à-dire le suivi de cohortes de patients, qui a connu un développement considérable ces dernières années, n'a aujourd'hui aucun cadre législatif. ¹ (...) L'absence d'autorisation préalable par un comité de protection des personnes ne permet pas de vérifier l'intérêt scientifique de ces recherches et pénalise les chercheurs français qui veulent publier dans des revues scientifiques internationales car celles-ci exigent l'avis d'un comité d'éthique. »

Rapport au nom de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi (n° 1372) de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne, par M. Olivier Jardé, Député.

Mais pour arriver à encadrer les « études non-interventionnelles », il a fallu tordre notre droit, au détriment de toute logique juridique élémentaire, pourtant fondamentale pour assurer l'ordre, la prévisibilité et l'équité dans l'application des lois.

¹ L'auteur du rapport ne semblait pas connaître la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés !

3.2 Vouloir faire entrer des ronds dans des carrés...

Cette loi relative aux recherches impliquant la personne humaine a réussi l'exploit de faire entrer des ronds dans des carrés, des triangles dans des ronds, etc. et constitue le point de départ du dérèglement de l'encadrement de la recherche clinique française.

« 3. L'encadrement nouveau des recherches non interventionnelles

*La proposition de loi crée un cadre pour les **recherches non interventionnelles**, ou observationnelles et il s'agit là d'un de ses apports majeurs, qui va dans le sens souhaité par la **communauté scientifique internationale**. (...)*

Alors qu'elles n'étaient définies que de manière incidente dans le code de la santé publique, les recherches non interventionnelles bénéficient d'une vraie reconnaissance. (...)

*Tout d'abord, les participants recevront une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche. Ensuite, ces projets de recherche seront soumis à l'autorisation préalable d'un comité de protection des personnes. **Ce passage devant un comité de protection des personnes facilitera la publication dans les grandes revues scientifiques internationales. En effet, le comité des éditeurs de journaux médicaux (International Committee for Medical Journals Editors, ICMJE), qualifié souvent de « groupe de Vancouver », exige un avis éthique pour toute recherche sur l'homme.** » ²*

Or, pourquoi jusqu'à cette loi les recherches non interventionnelles ou observationnelles n'étaient-elles pas encadrées par la législation relative à la recherche biomédicale ?

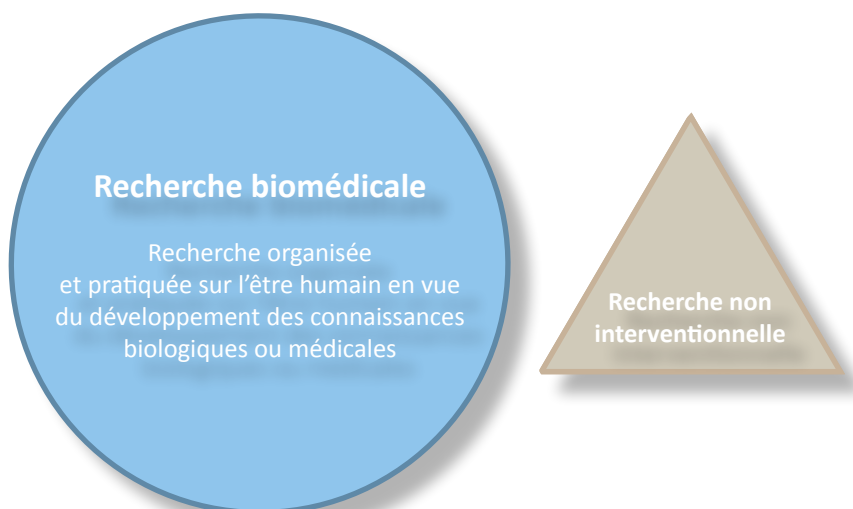
Tout simplement parce qu'il ne s'agit pas de recherche biomédicale, ni de recherche clinique, mais uniquement de recherche sur données de santé (à caractère personnel).

Comment est-il donc possible de faire entrer dans une législation sur la recherche biomédicale des recherches qui ne sont pas des recherches biomédicales ?

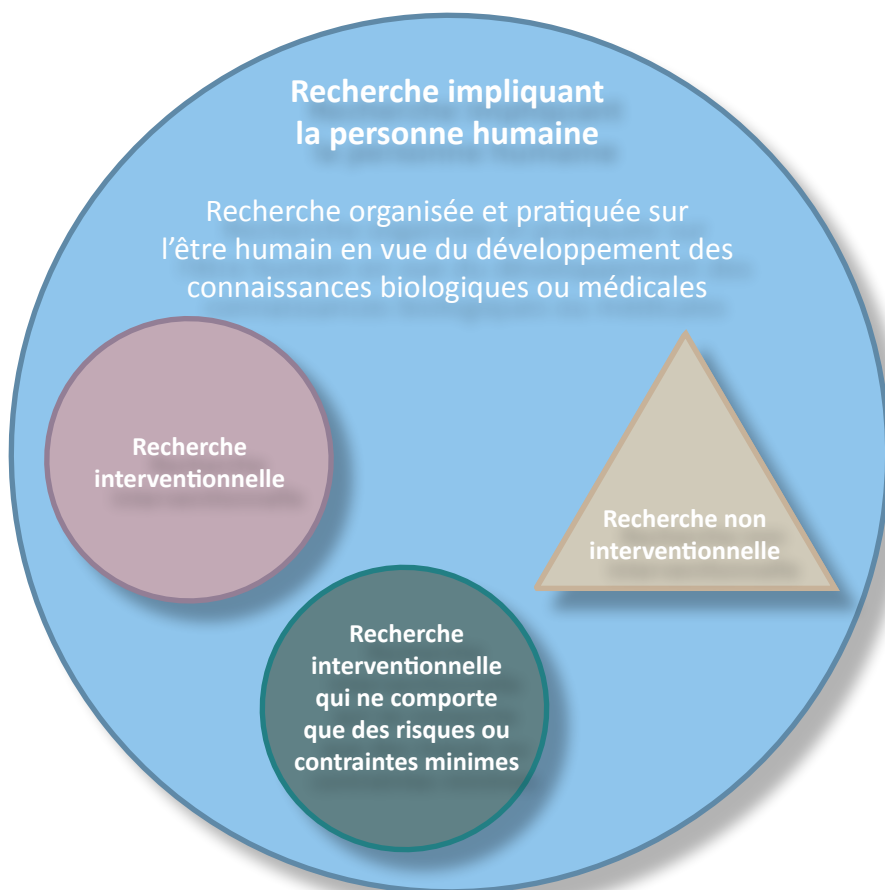
Au détriment de toute logique juridique !

² Rapport au nom de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi (n° 1372) de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne, par M. Olivier Jardé, Député.

La loi Huriet-Sérusclat distinguait les recherches biomédicales (encadrées par ladite loi) et les études non interventionnelles (exclues de ladite loi).



La loi Jardé a modifié le terme « recherche biomédicale » par « recherche impliquant la personne humaine », mais sans en changer la définition, et a décrété que les recherches non interventionnelles étaient dorénavant des « recherches impliquant la personne humaine ».



En résumé, par un coup de baguette magique juridique, les recherches non interventionnelles ou observationnelles portant sur des données de santé sont devenues des recherches biomédicales dorénavant dénommées « recherches impliquant la personne humaine » !

Rien de tel pour déstabiliser l'ensemble de la recherche clinique française et en premier lieu les promoteurs et les Comités de protection des personnes (CPP) qui ont, depuis, les plus grandes difficultés à qualifier les projets de recherche qui leur sont soumis.

Il est effectivement difficile de faire rentrer des ronds dans des carrés, d'autant plus lorsque l'on fait croire que les ronds sont des ronds alors que ce sont en réalité des carrés !

Vous n'avez rien compris ? Vous voilà donc dans le même état d'esprit que les acteurs français de la recherche clinique depuis 2012 !

3.3 Pour finalement, en toute discrétion, faire entrer des ronds dans des ronds !

Qui s'est réellement intéressé à l'évolution de la définition des « recherches non interventionnelles » en droit français depuis l'apparition de cette catégorie en 2004 ?
Certainement pas grand monde !

La définition d'une catégorie de recherche est pourtant primordiale pour pouvoir qualifier un protocole de recherche. Il convient de mettre en perspective les spécificités d'un protocole avec une définition juridique afin de le qualifier, et donc de déterminer son régime juridique.

Intéressons-nous donc aux évolutions de la définition des recherches non interventionnelle depuis son introduction en droit français en 2004 lors de la transposition de la directive 2001/20/CE.

3 ÉTAPES QUI MARQUENT L'ÉVOLUTION DE CETTE DÉFINITION :

Loi Huriet-Sérusclat (Loi du 9 août 2004)	Loi Jardé (Loi du 5 mars 2012)	Loi Jardé (Ordonnance du 16 juin 2016)
Aux recherches [non interventionnelles] dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.	Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.	Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Force est de constater qu'entre l'adoption de la loi Jardé (5 mars 2012) et son entrée en application (18 novembre 2016), la définition des « *recherches non interventionnelles* » a sensiblement évolué. Cette modification a été opérée par l'Ordonnance n°2016-800, alors même que la loi Jardé n'était pas encore entrée en application.

La suppression de « *sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance* » pourrait paraître anodine, mais est en réalité fondamentale.

En supprimant ces termes, cela signifie qu'il est dorénavant possible de réaliser des actes ou procédures supplémentaires pour les besoins spécifiques de la recherche (tout ce qui n'est pas interdit est possible!) et **donc de réaliser une intervention sur des personnes participant à cette recherche, sous réserve qu'elle ne comporte aucun risque ni contrainte (ajout opéré par l'Ordonnance de 2016).**

En permettant de réaliser des procédures supplémentaires ou inhabituelles, il ne s'agit plus d'études purement observationnelles ou portant sur des données à caractère personnel, mais de réelles recherches interventionnelles.

L'aberration juridique consistant à considérer les « *recherches non interventionnelles* » comme une sous-catégorie de « *recherche impliquant la personne humaine* » a été finalement corrigée en toute discrétion par voie d'ordonnance avant l'entrée en application de la loi Jardé.

Ceci a été confirmé quelques mois plus tard lors de la publication de l'arrêté du 12 avril 2018, dont l'annexe 1 est venue fixer la « *liste des actes ou procédures pouvant être réalisées dans le cadre d'une recherche mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP* ».

Il est d'ailleurs intéressant de constater que dans la suite de ces textes, et de manière tout aussi discrète, le décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 a procédé à un certain toilettage de la partie réglementaire du Code de la santé publique consacrée au RIPH.

« Article 1

Le code de la santé publique est ainsi modifié :

(...)

a) Au premier alinéa, les mots : « non interventionnelles » sont remplacés par les mots : « mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 » ;

(...)

d) Au dernier alinéa, les mots : « non interventionnelles » sont remplacés par les mots : « mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 » ; »

Il n'est donc aujourd'hui plus question de recherches non interventionnelles, mais de RIPH 3.

EN RÉSUMÉ,

l'évolution de la définition des « *recherches non interventionnelles* » permet dorénavant de réaliser des interventions, mais alors pourquoi continuer à les dénommer « *recherches non interventionnelles* » ?

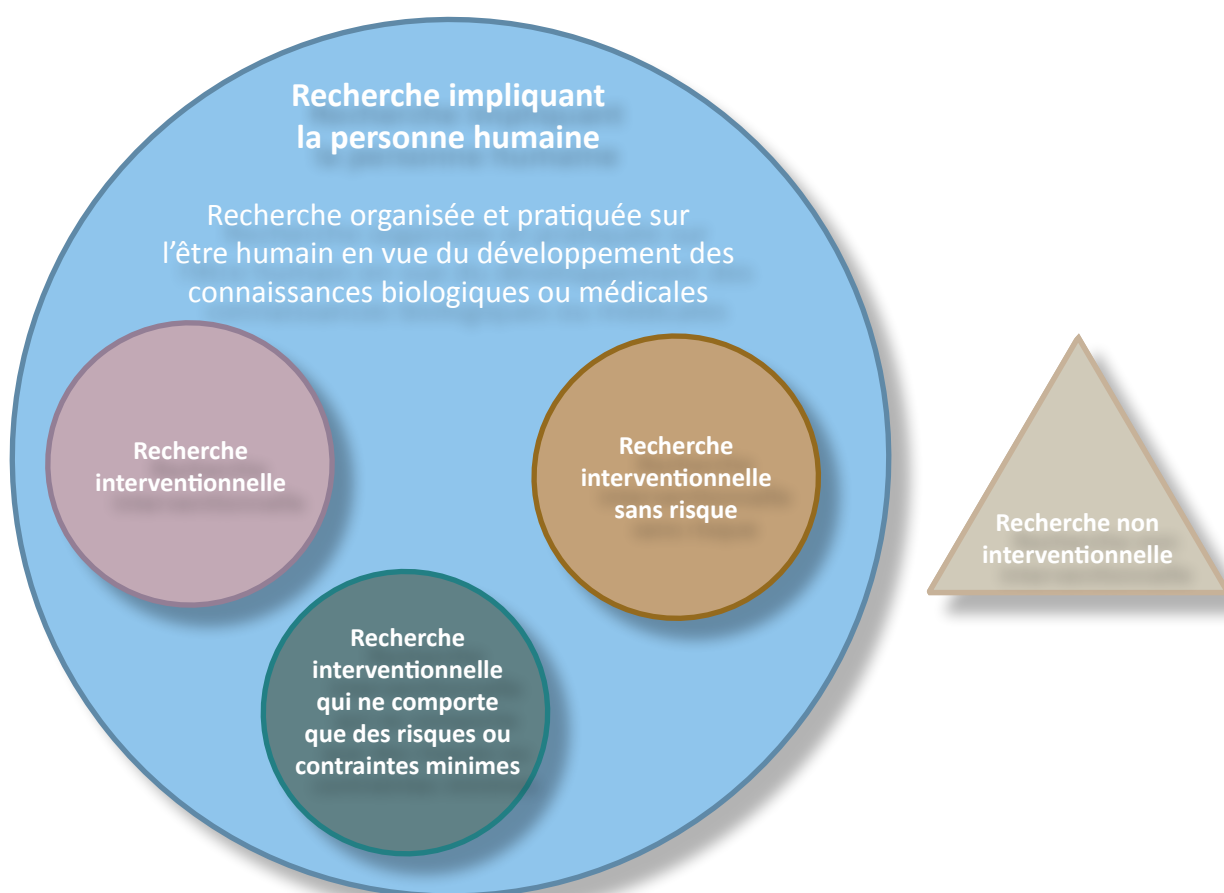
Une fois encore, le pouvoir réglementaire a manqué une belle occasion de remettre de la logique dans l'encadrement juridique de la recherche clinique française.

Il lui suffisait de modifier la définition ainsi que le terme associé, qui serait devenu : « *recherche interventionnelle sans risque* ».

Visiblement mettre de la cohérence dans un cadre juridique est au-dessus des forces de ce pouvoir réglementaire ou s'agit-il tout simplement d'une incapacité à remettre en cause des concepts qu'il a lui-même développés ?

EN CONCLUSION,

aujourd'hui tout le monde parle de recherches non interventionnelles et leur applique un régime juridique propre aux RIPH alors que ce régime juridique ne s'applique qu'à des **recherches interventionnelles sans risque**.



ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE

- Il suffit de supprimer un mot à l'article L. 1121-1 du CSP pour mettre en cohérence la dénomination d'une recherche avec sa nouvelle définition !

« Article L1121-1

Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche impliquant la personne humaine ».

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Les recherches ~~non~~ interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. (...) »

Ainsi, cette dernière catégorie de RIPH pourrait être désignée sous le vocable « recherche interventionnelle sans risque ».

3.4 Et reconnaître enfin que les vraies recherches non interventionnelles (ou observationnelles) sont des recherches sur données

La remise en cohérence de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique aura pour conséquence directe de faire comprendre à de nombreux promoteurs que les études non interventionnelles portant sur des médicaments ou des suivis cliniques après commercialisation de dispositifs médicaux ne peuvent pas correspondre à des RIPH 3.

Aujourd'hui nombreux sont les promoteurs, encouragés par des CPP (qui n'osent pas remettre en question cette qualification de protocoles, et par voie de conséquence se déclarer

incompétents) qui persistent à considérer que leurs recherches précitées sont des recherches non interventionnelles ou RIPH 3.

Or, lorsque la catégorie 3 des RIPH sera enfin clarifiée et se dénommera « recherche interventionnelle sans risque », ils seront bien obligés de se rendre compte de leur méprise !

À titre d'illustration, une recherche non interventionnelle portant sur un médicament ne peut pas être une RIPH 3 pour deux raisons évidentes :

- La première, d'ores et déjà rappelée précédemment (1.1.), à savoir que le Règlement relatif aux essais cliniques ne laisse pas de place à un encadrement au niveau national des études portant sur des médicaments,
- La seconde concerne la définition même des RIPH 3 qui donne la possibilité de réaliser des procédures supplémentaires (puisque non interdit comme cela était le cas précédemment), là où la définition des études non interventionnelles portant sur des médicaments ne le permet pas.

Etude non interventionnelle selon le Règlement (UE) n° 536/2014 (REC)	Recherche « non » interventionnelle ou RIPH 3
Une étude clinique autre qu'un essai clinique. (Art. 2, 2. 4) du REC) et donc par renvoi à la définition d'un essai clinique mentionné à l'article 2, 2. 2) du REC : <i>une étude clinique [qui ne remplit aucune] de l'une des conditions suivantes:</i> a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné; b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants;	<i>Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.</i> (Art. L. 1121-1 du CSP dans sa version issue de l'Ordonnance 2016-800)

AUTREMENT DIT,

si le protocole prévoit des procédures supplémentaires, l'étude portant sur un médicament ne peut pas être qualifiée d'étude non interventionnelle, mais bien d'essai clinique, voire d'essai clinique à faible niveau d'intervention si les critères fixés à l'article 2, 2. 3 du REC sont réunis.

AUSSI,

lorsqu'un promoteur se contente de collecter des données en lien avec l'usage de l'un de ses médicaments, auprès du patient lui-même ou de professionnels de santé via des questionnaires, il ne peut s'agir d'une procédure de diagnostic ou de surveillance supplémentaire.

Dès lors que la pratique clinique normale n'est pas modifiée par la collecte de données, il ne peut pas être considéré que cette collecte constitue une procédure de diagnostic ou de surveillance supplémentaire.

ENFIN,

si la collecte de données devait être considérée comme une procédure de diagnostic ou de surveillance supplémentaire, par quel tour de magie pourrait-on alors obtenir les données nécessaires à la conduite d'études non interventionnelles ?

En modifiant la définition de la catégorie 3 des RIPH (suppression du « non » devant « *interventionnelle* » et en la qualifiant de « *recherche interventionnelle sans risque* », tel que préconisé précédemment), les « *recherches non interventionnelles* » sortiront automatiquement du champ d'application des RIPH et le cadre juridique de ces études se limitera à la réglementation relative à la protection des données.

Cette clarification aura également **pour conséquence directe de décharger les CPP de projets de recherche qui n'impliquent nullement des interventions sur la personne humaine**, mais uniquement la collecte de données personnelles au sens de la réglementation relative à la protection des données, gouvernée par le principe d'accountability.

Mais ce serait reconnaître que, malgré tous les effets d'annonce, les recherches non interventionnelles n'ont en réalité jamais été encadrées par la Loi Jardé et donc que celle-ci n'a servi strictement à rien, excepté rendre complètement illisible et incompréhensible le cadre juridique de la (vraie) recherche clinique.

ASSURER LA LÉGALITÉ DES TEXTES RÉGLEMENTAIRES

Le principe de la hiérarchie des normes exige que les textes réglementaires (décret, arrêtés) doivent respecter les dispositions des lois et autres textes hiérarchiquement supérieurs (règlement européen, traités internationaux, la Constitution).

Quand le pouvoir réglementaire prend un texte illégal et semble en prendre conscience, plutôt que d'abroger cette mesure afin de redonner une cohérence à ce corpus juridique, il adopte une solution très originale : il publie une FAQ !

Finalement, on n'est plus à un bidouillage près.

Nous allons illustrer nos propos avec un exemple très simple :

L'ARRÊTÉ DU 12 AVRIL 2018

fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (JORF du 12 avril 2018).

L'annexe 1 de cet arrêté liste les actes ou procédures pouvant être réalisés dans le cadre d'une recherche mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP, à savoir les « *recherches interventionnelles sans risque* » (selon la nouvelle formule à consacrer !) ou RIPH 3.

Le 1° et le 2° de cette annexe précisent que les protocoles de recherche peuvent prévoir le recueil d'éléments ou produits du corps humain, soit à l'occasion d'un prélèvement ou d'une collecte réalisée dans le cadre du soin ou uniquement pour les besoins spécifiques de la recherche.

Si l'on se réfère donc au cadre légal de ces recherches et plus particulièrement à l'article L. 1122-1-1 du CSP, il est précisé qu'« *aucune recherche mentionnée au 3° du même article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée* ».

Autrement dit, aucun consentement exprès n'est requis pour pouvoir conduire une telle recherche et l'investigateur peut se contenter d'un simple consentement tacite.

Ainsi, en application des textes précités, dans le cadre d'une recherche mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP, il est possible de prélever et collecter des éléments et produits du corps humain à des fins de recherche, en se contentant d'une information de la personne concernée et d'une absence d'opposition.

Cette possibilité offerte par l'arrêté du 12 avril 2018 s'oppose à un principe législatif essentiel prévu par l'article L. 1211-2 du CSP selon lequel « *le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le **consentement préalable** du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment* ».

Le consentement au prélèvement des éléments ou à la collecte des produits de son corps doit être exprès (consentement préalable du donneur). Ce n'est que lors d'un usage secondaire de ces éléments que l'article L. 1211-2 du CSP envisage un consentement tacite.

Un arrêté ne peut donc conduire à contourner une disposition législative, sauf à être considéré comme illégal.

Fort de ce constat, l'auteur de cet arrêté aurait dû en tirer les conclusions qui s'imposent et abroger les dispositions illégales.

Malheureusement, les rustines ne prennent même plus la forme de textes juridiques, et il est visiblement plus simple, pour la Direction Générale de la Santé, de publier une FAQ plutôt que de modifier un arrêté.

« A noter : dans la mesure où il s'agit d'un prélèvement biologique, un consentement écrit est indispensable. Cela est obligatoire depuis l'adoption de la loi de bioéthique du 2 août 2021 (article L. 1211-2 du CSP). Cela signifie en pratique qu'il faudra prévoir, en plus du consentement pour participer à la recherche, un consentement spécifique pour la collecte de l'échantillon biologique et ce, même s'il s'agit d'une recherche mentionnée au 3e de l'article L. 1121-1 du CSP ». ⁴

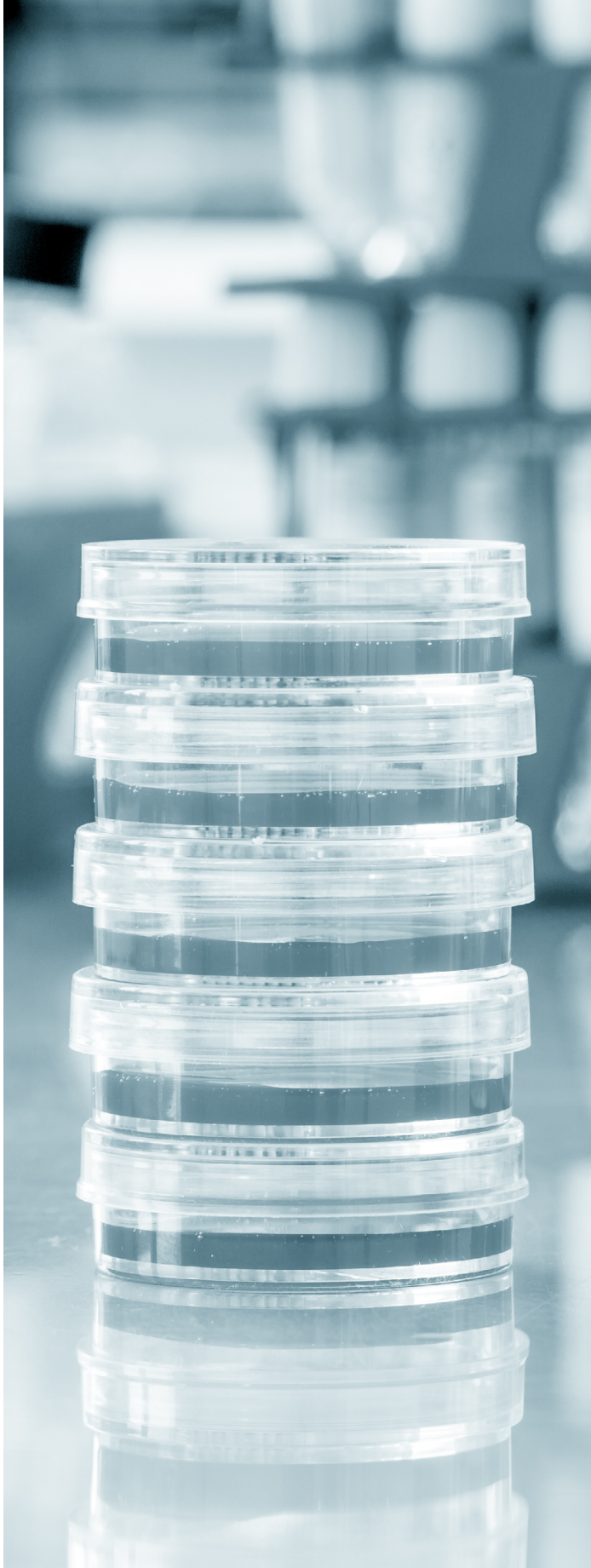
Cette solution préconisée par la DGS, qui au demeurant repose sur une justification complètement fallacieuse (l'article L. 1211-2 du CSP n'est pas apparu comme par enchantement avec la loi du 2 août 2021, il a été créé par la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 et codifié sous l'ancien article L. 665-11 !), est assez surprenante et démontre **cette incapacité permanente à défaire ce qui a été mal fait**, préférant maintenir en vigueur des dispositions illégales et/ou en créer de nouvelles afin de masquer les erreurs commises.

Ceci en dit long sur l'état de délabrement du cadre juridique de la recherche clinique française, qui attend un réel sursaut de simplification passant par des mesures très simples, peut-être trop simples !

⁴ FAQ Juridique 2023, DGS – 13/10/2023, p. 40 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/faq_juridique_v31102023.pdf

ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE

- Modifier l'annexe 1 de l'arrêté du 12 avril 2018 en supprimant toute référence aux échantillons biologiques humains et notamment aux produits du corps humain qui n'impliquent aucun acte invasif et donc aucune intervention lors de leur recueil (salive, glaire, urine, selles, sperme, méconium, lait maternel, colostrum, poils, cheveux, ongle, sueur, écouvillonnage superficiel de la peau, du nez, du conduit auditif, de la cavité buccale incluant l'oropharynx, de l'orifice anal et des stomies).
- Également, pour éviter toute confusion entre les « *recherches interventionnelles sans risque* » et les « *recherches non interventionnelles* », supprimer toute référence « aux entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et dont les contraintes et inconvénients apportés à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables », qui sont exclusivement un moyen de collecter des données à caractère personnel et ne constituent pas des procédures de diagnostic ou de surveillance supplémentaires.



SYNTHÈSE

Si le législateur décide de reprendre en main le sujet de la recherche clinique et ainsi de permettre notamment aux patients français d'accéder de manière précoce à des innovations médicales, il doit tout d'abord se replonger dans le Code civil afin de bien avoir à l'esprit la raison d'être de cet encadrement juridique.

Article 16-3

Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui.

Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir.

Si un cadre juridique a été mis en place en 1988, par l'intermédiaire de la loi Huriet-Sérusclat, c'était justement pour permettre de déroger à ce principe fondamental d'inviolabilité du corps humain dans le cadre de démarches scientifiques.

La législation relative à la recherche clinique doit se limiter à préciser les conditions dans lesquelles il est possible de proposer à des personnes de participer à des recherches qui induiront une intervention, c'est-à-dire une atteinte à leur intégrité physique ou psychique, en dehors de leur propre intérêt, et donc au profit de l'intérêt général.

Afin de bien appréhender les contours de la recherche clinique et sa dimension éthique, la lecture du **protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale** de la Convention d'Oviedo peut être forte utile.

« Article 2 – Champ d'application

Le présent Protocole s'applique à l'ensemble des activités de recherche dans le domaine de la santé impliquant une intervention sur l'être humain.

(...)

3 Aux fins du présent Protocole, le terme «intervention» comprend:

i les interventions physiques, et

ii toute autre intervention, dans la mesure où elle implique un risque pour la santé psychique de la personne concernée. »

Cette lecture permet de constater que la suppression d'un simple mot peut être lourde de conséquences. Les recherches impliquant une **intervention** sur l'être humain sont les seules qui méritent d'être encadrées afin d'assurer la protection des personnes qui y participent.

Le législateur doit redéfinir un cadre juridique simple et limpide pour la recherche clinique française.

SIMPLE,

en se limitant à ce qui est essentiel à savoir la protection des personnes se prêtant à des recherches interventionnelles et en s'assurant de la parfaite cohérence entre les règles européennes et nationales.

LIMPIDES,

en combattant toutes velléités visant à complexifier cette législation, qu'elles émanent de chercheurs en mal de cadre destiné à leur faciliter la publication d'articles portant sur des recherches non interventionnelles, ou du pouvoir réglementaire dont la seule raison d'être est de produire toujours plus de normes au détriment de tout bon sens et donc de l'intérêt général.

« Le style doit être simple et concis, la loi ne doit pas contenir d'expressions vagues, elle ne doit pas être subtile car elle est faite pour des gens de médiocre entendement. Il faut éviter les exceptions et les limitations car de pareils détails jettent dans de nouveaux détails. »

Montesquieu, De l'esprit des lois, livre XXIX, chap. XVI.

SYNTHÈSE DES

ACTIONS À METTRE EN ŒUVRE

(SANS TARDER !)

► CLARIFIER LE CHAMP D'APPLICATION DE LA LÉGISLATION

relative à la recherche impliquant la personne humaine en simplifiant l'article L. 1121-1 du CSP.

► SIMPLIFIER LES DISPOSITIONS LÉGISLATIVES

complétant les Règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 concernant respectivement les investigations cliniques portant sur des DM et les études des performances portant sur des DMDIV.

- Remplacer les articles L. 1125-1 à L. 1125-31 du CSP par un seul article L. 1125-1, renvoyant aux dispositions législatives pertinentes des Chapitres I, III et VIII et lorsque cela est nécessaire, adapter ces dispositions pertinentes aux catégories de recherches définies par le Règlement (UE) n° 2017/745
- Remplacer les articles L. 1126-1 à L. 1126-29 du CSP par un seul article L. 1126-1, renvoyant aux dispositions législatives pertinentes des Chapitres I, III, et VIII et lorsque cela est nécessaire, adapter ces dispositions pertinentes aux catégories de recherches définies par le Règlement (UE) n° 2017/746
- Adapter en conséquence les dispositions du Chapitre I, III et VIII pour intégrer les investigations cliniques et études des performances.

► S'ASSURER DE LA LÉGALITÉ DES MESURES D'APPLICATION,

et le cas échéant engager les actions nécessaires afin d'obtenir la reconnaissance de l'illégalité de certaines dispositions réglementaires, telles que les articles R. 1121-1-1, R. 1121-2 du CSP et des dispositions de l'annexe 1 de l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1-1 du CSP.

REMERCIEMENTS

L'invitation de Claude HURIET et Francis MEGERLIN à corédiger l'article « Faut-il sauver le droit de la recherche « impliquant » la personne humaine ? » (Panorama de droit pharmaceutique, n°11 Février 2024, LEH Edition) a permis de concrétiser le lancement de l'écriture de ce livre bleu tant de fois repoussée. Je les en remercie très sincèrement et tout particulièrement Claude HURIET pour tous nos échanges au cours de ces vingt dernières années autour de ce sujet passionnant qu'est la recherche clinique, et qui lui doit beaucoup !

LIVRE BLEU

DISPOSER EN FRANCE D'UNE RECHERCHE EN SANTÉ EFFICACE ET ATTRACTIVE, *rien de plus simple !*

► PARTIE 1. LA RECHERCHE CLINIQUE

Depuis de nombreuses années, la France court après la simplification et l'amélioration de l'attractivité de sa recherche en santé.

La lettre de saisine du CCNE en juillet 2023, par la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et le Ministre de la Santé et de la Prévention, qui a donné lieu à la publication de l'avis 145 sur « Le cadre de l'évaluation éthique de la recherche clinique », confirme cette quête de simplification !

« Pour attirer leur développement en France, et donc permettre aux patients français de bénéficier rapidement de ces innovations, nous envisageons certaines modifications à apporter au cadre législatif et réglementaire français de la recherche impliquant la personne humaine, dans l'objectif de simplifier certaines dispositions qui se sont progressivement accumulées, tout en conservant bien sûr un haut niveau de protection des personnes. (...) »

Une mission coordonnée par nos deux ministères vient en outre d'être lancée pour proposer un plan d'actions concernant la recherche biomédicale, permettant de simplifier l'encadrement de la recherche clinique en France ».

L'analyse des origines de la complexification de notre droit de la recherche en santé proposée par ce livre blanc, nous permet de nous interroger sur la capacité de ces ministères à solutionner les maux dont ils sont la cause.

Nous espérons nous tromper, et espérons surtout que le Parlement, particulièrement en retrait sur ces sujets depuis plus de dix ans, se saisisse de cette exigence de simplification du cadre juridique de la recherche et mette en œuvre, lorsqu'il le peut, les quelques solutions législatives simples proposées par ce livre bleu.