

LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

De la loi de santé publique à
la loi Jardé

Rappel typologie et Instances

La loi de santé publique, 2 grandes catégories de recherche :

- Les recherches interventionnelles :
 - Les recherches biomédicales (RBM)
 - Les soins courants (SC)
- Les recherches non interventionnelles (RNI)

	RECHERCHE INTERVENTIONNELLE		
	RBM - PRODUITS DE SANTE	RBM - HORS PRODUITS DE SANTE	SOINS COURANTS
CATEGORIE	- médicament, DM, thérapie cellulaire, thérapie génique - RSC portant sur un mdt - extension d'indication	- diagnostique - physiopathologie - génétique	
TEXTE DE LOI	santé publique	santé publique	santé publique
PRE-REQUIS REGLEMENTAIRES	- obtention d'un N° enregistrement (site ANSM) sauf UT : N° Eudract obligatoire	- obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)	- obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)
	- avis favorable du CPP	- avis favorable du CPP	- avis favorable du CPP
	- autorisation ANSM	- autorisation ANSM	
	- information et NIFC du sujet	- information et NIFC du sujet	- information et non opposition (sauf si recherche ADN : NIFC)
	- assurance	- assurance	assurance si risque
PRE-REQUIS CCTIRS et CNIL	Méthodologie de référence MR 001 ou si hors MR001 alors :		MR 003 ou si hors MR003 alors :
	avis favorable du CCTIRS (*projet multicentrique uniquement)		avis favorable du CCTIRS (*projet multicentrique uniquement)
	autorisation CNIL (projet multicentrique*)		autorisation CNIL (projet multicentrique*)
	déclaration CNIL (projet monocentrique*)		déclaration CNIL (projet monocentrique*)
BIOCOLLECTIONS	associées au protocole : pas de pré-requis supplémentaire		Si biocollections associées, voir la section coll.bio
PARTICULARITE EXCEPTION - RESTRICTION			- randomisation possible - exclusion si l'objectif de la recherche porte sur le médmt
			si prélèvement Direct :
			- consentement écrit du sujet - assurance à souscrire

RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

RECHERCHE SUR DONNEES	RECHERCHE SUR L'ETRE HUMAIN	COLLECTIONS BIOLOGIQUES	COLLECTIONS BIOLOGIQUES seule
- restrospectif	- prospectif - observationnelle - suivi de cohorte	- associées à une rech. sur données - associées à une rech. sur l'être humain	
informatique et liberté	santé publique	bioéthique	bioéthique
		- obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)	- obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)
- Comité d'éthique (CPP/CER) pour publication	- Comité d'éthique (CPP/CER) pour publication	- avis favorable du CPP	- avis favorable du CPP
		- Déclaration au ministère de la recherche + ARH	- Déclaration au ministère de la recherche + ARH
- information individuelle préalable et non opposition du sujet (sauf si recherche ADN : NIFC)			
Méthodologie de référence MR 003 ou si hors MR003 alors :			
avis favorable du CCTIRS (*projet multicentrique uniquement)			- pas d'avis requis au CCTIRS
autorisation CNIL (projet multicentrique*)			
déclaration CNIL (projet monocentrique*)			
Si biocollections associées, voir la section coll. bio			
	- randomisation impossible	si prélèvement Direct : - consentement écrit du sujet - assurance à souscrire	

nouvelle typologie et Instances

La loi Jardé, 3 grandes catégories de recherche :

- **CATEGORIE 1** : Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- **CATEGORIE 2** : Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales
 - liste fixée par arrêté du ministre de la santé et après avis du directeur de l'ANSM
- **CATEGORIE 3** : 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

nouvelle typologie et Instances

N'entrent pas dans la loi Jardé :

La recherche non interventionnelle rétrospective (= recherche portant sur des données existantes avec changement de finalité et/ou des éléments biologiques existants)

→ **NB : La recherche sur le médicament : jusqu'en oct 2018 : loi Jardé et ensuite réglementation européenne**

nouvelle typologie et Instances

Les catégories des recherches selon la loi Jardé et au regard de la loi de santé publique :

- **Les recherches interventionnelles** = RBM niveau de risque D et C et possibles B ; recherche sur le médicament
- **Les recherches interventionnelles à risque minime** : RBM risque A et B (sauf exception) + recherche soins courants ; **hors mdt** ;
→ inclus les ex RNI avec prélèvements spécifiques (avec acte de prélèvements) ou tubes supplémentaires
- **Les recherches non interventionnelles** : toute RNI prospective **sauf recherche rétrospective**

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur

Catégorie 1
Recherches interventionnelles

Catégorie 2
Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales

Catégorie 3
Recherches non interventionnelles

Le code Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU

Loi Jardé

Recherche sur des médicaments
(RE : intervention à risque et faible intervention)

Recherches ne portant pas sur des médicaments
(autres produits de santé et hors produits de santé)

Recherches à risque minime ❶
Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation

Recherches observationnelles

Enregistrement (n°EudraCT)

Enregistrement (n°ID-RCB) (site ANSM)

Autorisation ANSM
(ou UE pour le RE)

Autorisation ANSM

Information ANSM (Envoi du résumé et avis du CPP)

Avis du CPP
(Avis éthique de chaque Etat membre pour RE)
Information et **Consentement écrit** libre et éclairé

Avis du CPP
Information et **Consentement écrit** libre et éclairé

Avis du CPP
Information et **Consentement exprès** (écrit ou oral) libre et éclairé ❷ ❸

Avis du CPP
Information et **déclaration de non opposition** libre et éclairé ❷

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation/ déclaration CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation/déclaration CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR003
Ou Engagement de conformité MR001 si consentement
Ou autorisation/déclaration CNIL

Assurance

❶ Définies par arrêté du 18/11/2016

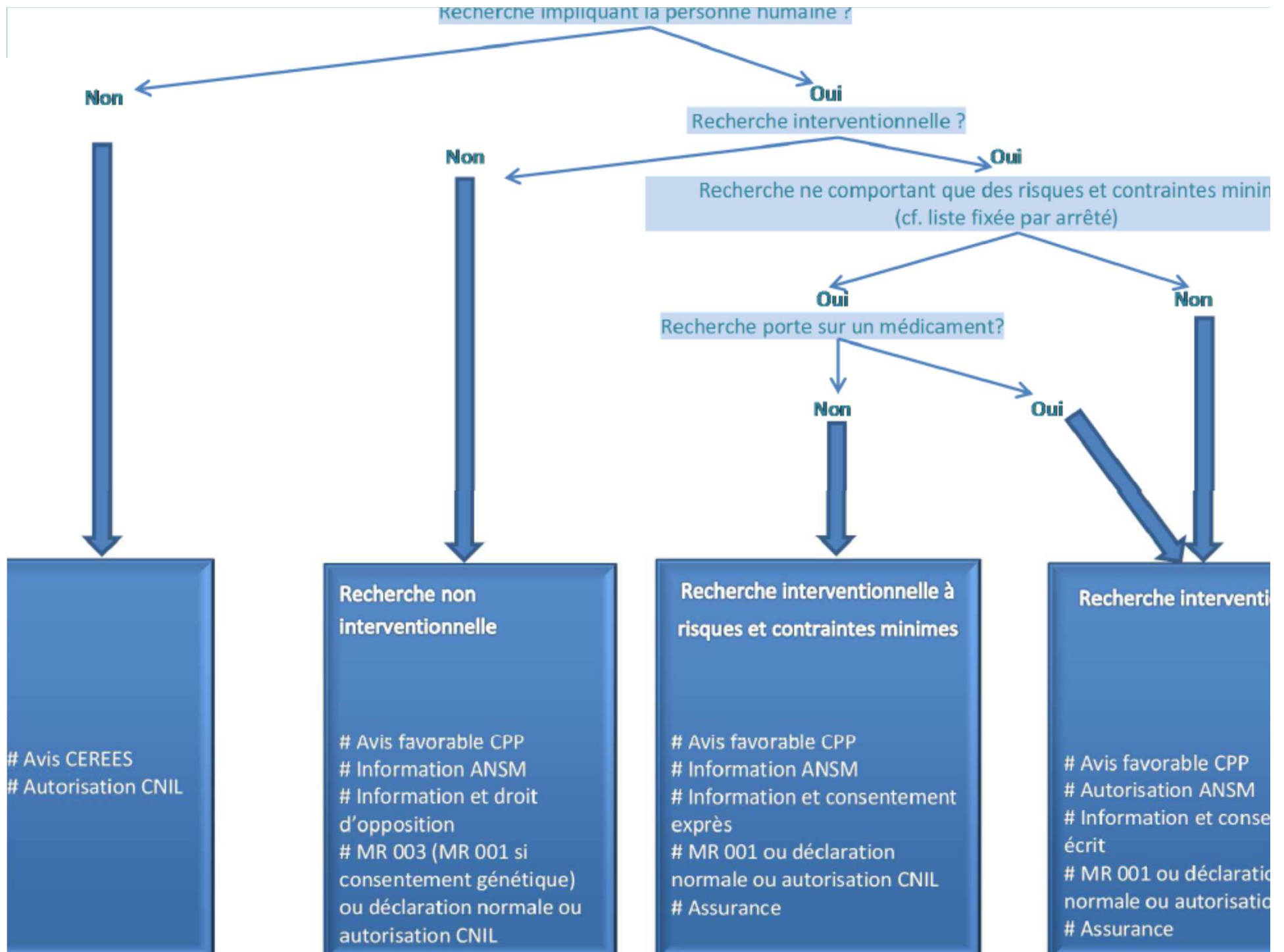
❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique

❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence

RE : recherche européenne



Les recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité et des éléments biologiques existants ne font pas parties des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau



Essais cliniques de médicaments

Les essais cliniques de médicaments seront régis à partir d'oct 2018 par les dispositions **du règlement de l'union européenne**.

- Comprend les recherches interventionnelles à risque et les recherches à faible intervention (= recherche à risque minime portant sur un mdt)
- Portail unique européen où le promoteur dépose son dossier : actuellement en phase pilote en France
- **2 phase d'évaluation :**
 - Partie 1 (scientifique) par l'ANSM
 - pour les projets européens : évaluation coordonnée entre Etats membres concernés aboutissant à une conclusion unique
 - Partie 2 (éthique) par le CPP
 - pour les projets européens évaluation par chaque Etat membre concerné conduisant à une conclusion nationale
- L'ANSM notifie au promoteur la décision unique (autorisation de l'essai ou non) délai 2 à 3 mois.
 - Si refus d'autorisation, le promoteur peut saisir la demande de réexamen.

Recherche non interventionnelle rétrospective

→ exclues du cadre de la loi Jardé car elles ne portent pas sur des personnes mais **sur des données** (données de santé et/ou coll bio existantes).

→ Elles relèvent réglementairement :

- avis préalable du CEREES (comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) → non actif à ce jour
- du seul avis de la CNIL (déclaration / autorisation) ou MR003 (si respectée) ou MR001 (si analyse génétique)

→ Pour l'information individuelle du participant, elle se fait via le dossier d'admission du participant

- Ex : thèses sur dossiers médicaux par ex.

Fonctions des Instances : comité éthique

Typologie	Loi de santé publique	Loi Jardé
RBM, SC, RNI (parfois), collection biologique	CPP	CPP (toute recherche sur l'être humain)
RNI prospective	CER	CER → CPP
SC, RNI, RBM hors MR001	CCTIRS*	CCTIRS
		Loi CNIL
RNI rétrospective	CER	CEREES

*: le CCTIRS émettait un avis éthique même si cette fonction non définie dans ses rôles

→ **Le CPP devient la seule instance éthique pour toute recherche sur l'être humain**

Notions applicables

Loi de santé publique	Loi Jardé
Promoteur (RBM)	Promoteur (toute recherche)
Gestionnaire (SC et RNI)	
RBM uniquement : investigateur coordonnateur et principaux (dans chaque centre)	Toute recherche : investigateur coordonnateur et principaux (dans chaque centre)
	Si recherche (minime et RNI) sans influence sur la prise en charge médicale : pas d'obligation de médecin mais personne qualifiée
Monitoring des données pour les RBM + Vérification du consentement signé (RNI génétique par ex)	Possibilité de monitoring des données pour toute recherche (accès au dossier médical ; soumis au secret professionnel)

Notions applicables

Recherche	Interventionnelle Risque +++ Catégorie 1	Interventionnelle Risque minime Hors médicament Catégorie 2	Non interventionnelle prospective (mdt et hors mdt) Catégorie 3
Promoteur	Oui	Oui	Oui
CPP	Oui	Oui + liste*	Oui
ANSM	Oui	Non (envoi copie de l'avis du CPP + résumé de la recherche)	Non (envoi copie de l'avis du CPP + résumé de la recherche)
CNIL	MR001 modifiée	MR001 modifiée	MR003 ou MR001 modifiée (si génétique)
Assurance	Oui	Oui	Non

Notions applicables

Recherche	Interventionnelle Risque +++ Catégorie 1	Interventionnelle Risque minime Hors médicament Catégorie 2	Non interventionnelle prospective (mdt et hors mdt) Catégorie 3
Affiliation à la sécurité sociale	Oui (dérogation possible par le CPP)	Oui (dérogation possible par le CPP)	Non
Examen médical préalable	Oui, obligatoire	Pas obligatoire	Pas obligatoire
PV promoteur – EIG	Oui	Non	Non
Vigilance Soin – EIG	Non	Oui	Oui
Vigilance – EI	Oui, selon le protocole	Oui, selon le protocole	Oui, selon le protocole

Liste recherches interventionnelles risque minime

- Liste fixée par le ministère santé / ANSM sur les recherches interventionnelles à risque minime utilisant des produits de santé sur lesquels porte la recherche
- 1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s), ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne, ou à un groupe de personnes.
- 2. Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et leur condition d'utilisation courante.
- 3. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 1er du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.
- 4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière de habituelle.
- 5. Prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions suivantes
- 6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche)

Liste recherches interventionnelles risque minime

- 6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche)
- 7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie
- 8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers de rééducation et/ou médico-techniques conformément au décret no 2004-802 du 29 juillet 2004, relatif aux parties IV et V
- 9. Techniques médicales de traitement
- 10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales.
- 11. Recherche portant sur des changements de pratiques
- 12. Entretiens, questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.

Information et consentement

- Recherche interventionnelle
 - → Consentement libre et éclairé et **recueilli par écrit**
- Recherche interventionnelle à risque minimale
 - → consentement libre et éclairé et exprès (écrit ou oral)
 - → si exigences méthodologiques particulières et non compatibles à un information individuelle : possibilité de prévoir que le consentement n'est pas recherché et que **l'information est collective.** (hors MR001)
 - → pour mineurs hors volontaire sain : le consentement **peut être donné par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent** (si les exigences méthodologiques non compatibles avec l'accord préalable des 2 parents)
- Recherche non interventionnelle
 - → droit d'opposition

Information et consentement

- Obligation d'information individuelle et préalable de la personne/proche/famille/personne de confiance

	Participant à l'inclusion	Si proche présent à l'inclusion	Si Proche absent à l'inclusion	Poursuite proche	Poursuite participant
Situation d'urgence (= inapte à consentir)	Inclusion sans accord préalable	Obligation de Sollicitation de l'accord	Inclusion possible du patient	Information et accord dès que possible	Information dès que possible et apte
Situation d'urgence vitale immédiate	Inclusion sans accord préalable	Pas d'obligation à sollicitation	Inclusion possible du patient	Information et accord dès que possible	Information et accord dès que possible et apte
Impossibilité à consentir par écrit	Obtention de l'accord oral	Attestation écrite	NA	NA	NA

Les comités de protection des personnes

- Soumission du projet de recherche par le promoteur auprès d'un CPP désigné de manière aléatoire, pas de stratification des CPP, via le site VRB (DGOS)
- Possibilité de demander un autre CPP à la commission nationale des recherches : en cas d'avis défavorable du 1^{er} CPP, ou avant que le 1^{er} comité rende son avis, lors d'un avis défavorable d'une modification substantielle
 - → Ce 2nd CPP est également désigné de manière aléatoire
- Pour les modifications substantielles : avis favorable préalable du CPP

Collections biologiques

- Collection d'échantillon biologique humain = **réunion**, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectuées sur un groupe de personnes identifiées et sélectionné en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques

1. Activité pour les besoins de ses propres programmes de recherche

- Soumission du projet à un CPP uniquement (avant : déclaration auprès du ministère, ARS et CPP)

2. Activité en vue de cession pour un usage de recherche

- Soumission du projet à un CPP
- Accord préalable du ministère et de l'ARS (comme avant)

Méthodologies de référence CNIL

- Applicable pour les recherches relevant du chapitre IX de la CNIL
- Responsable du traitement = promoteur (personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion, qui vérifie que son financement est prévu et qui détermine les finalités et les moyens des traitements au sens de l'article 3 de la loi informatique et libertés.)
- Responsable scientifique de la recherche : la personne désignée par le responsable de traitement, et agissant sous sa responsabilité, veillant à la sécurité des informations et de leur traitement, ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci. Il peut s'agir de l'investigateur coordonnateur ; du méthodologiste

Utilisation des données - loi CNIL

- en cas de retrait de consentement, l'utilisation des données recueillies avant le retrait **est autorisée**
- l'utilisation ultérieure des données des participants à des fins de recherche scientifique peut être prévue, au moment du consentement
- le retrait ou le droit d'opposition pour l'utilisation ultérieure est possible à tout moment

Méthodologies de référence CNIL

CNIL	MR001 modifiée	MR003
Information participant	Individuelle → collective proscrite	individuelle
Accord participant	Consentement écrit ou exprès	Non opposition
Typologie	Recherche interventionnelle (risque +++ ou minime)	Recherche non interventionnelle (prospective et/ou rétrospective)
Réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques	Oui sauf si l'objet de la recherche est l'identification ou la ré-identification des personnes Toute recherche (interventionnelle ou RNI)	NA (car si génétique : obligation de consentement écrit)

Méthodologies de référence CNIL

CNIL	MR001 modifiée	MR003
Recherche dont l'objet est l'étude des comportements	Oui	oui
Recherche avec recueil de photos et de vidéo	Oui (si ne permet pas l'identification de la personne : masquage du visage, des signes distinctifs)	
Hors champ MR001 ou MR003	Recueil de données permettant l'identification du participant : données directement nominatives, données de base médico-administratives, données génétiques identifiantes	
Nature des données collectées autorisées	Identification, santé, âge ou date de naissance, images, origine ethnique, situation familiale, niveau de formation, vie professionnelle, régime affiliation sécurité sociale (sauf n°), consommation, tabac, alcool, drogues, habitudes de vie et comportements, mode de vie, vie sexuelle, statut vital, échelle de qualité de vie.....	

Méthodologies de référence CNIL

CNIL	MR001 modifiée	MR003
Durée de conservation	<ul style="list-style-type: none"> - Conservation : jusqu'au rapport final ou publication des résultats - puis Archivage : 15 à 30 ans selon la recherche (accès restreint) 	
Mise en œuvre et sécurité des données	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de saisie en dehors d'outils faisant partie du traitement - l'outil de saisie (CRF papier ou e-CRF) doit être sécurisé (authentification des utilisateurs et chiffrement des flux de données) - Les échanges électroniques de messages doivent intervenir au moyen d'une messagerie sécurisée ou une plate forme dédiée avec droits d'accès spécifique (le courriel simple est proscrit) - 	
Transfert de données	<ul style="list-style-type: none"> - Dans l'UE : oui (pas de formalité supplémentaire) - Hors de l'UE : possible mais pays doit assurer un niveau de sécurité dans le respect des règles de la CNIL 	

Glossaire

CER : comité d'éthique de la recherche **CEREES** : comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé.

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

VRB : « volontaires pour la recherche biomédicale » : fichier des volontaires sains. Même site pour la randomisation d'un CPP