



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

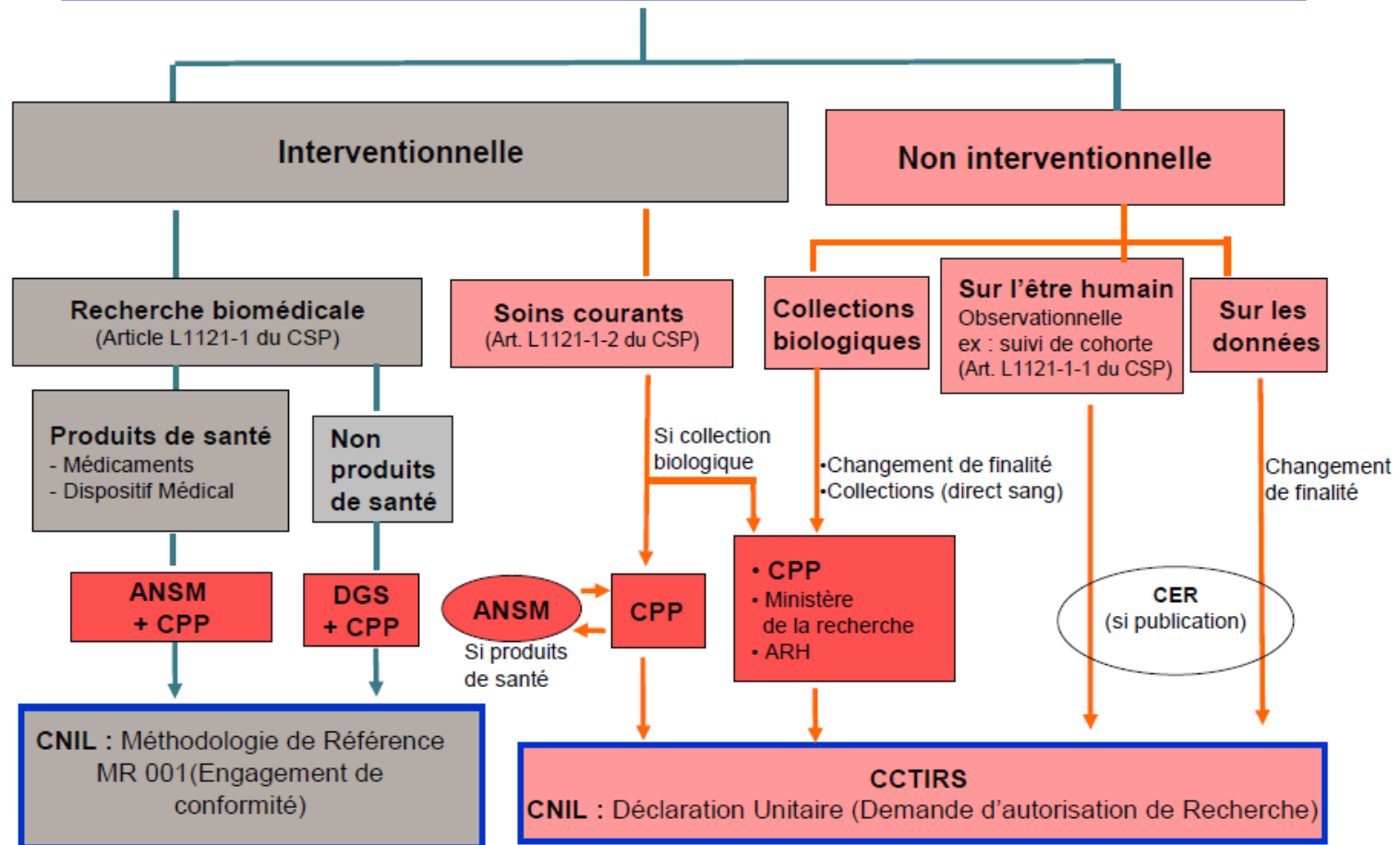
TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON

Impact de la nouvelle réglementation sur la recherche clinique

H Chappuy
Journée annuelle du CNPU
12 janvier 2018

Avant novembre 2016

Classification réglementaire de la recherche clinique en France





La loi Jardé : calendrier

- Première proposition de loi : janvier 2009
- Vote assemblée nationale et sénat : 2012
- Publiée au JO le 6 mars 2012
- Décrets d'application en novembre 2016
- Et autres textes (arrêtés) en 2017



Loi Jardé : principaux apports

- cadre juridique unique pour toutes les catégories de recherches « impliquant la personne humaine »
- socle réglementaire commun
- approche pragmatique: « approche basée sur le risque »
- 3 catégories de recherches (fonction risque/contrainte)



Champ d'application loi Jardé (Décret modif 05/2016)

Article L1121-1 du CSP

- « 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** » »



Champ d'application loi Jardé : Définitions

« *Organisée et pratiquée sur l'être humain* » :

- Un contact (physique, téléphonique, par internet) doit avoir lieu entre un investigateur et un participant.

« *En vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » :

- Evaluer les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ; ou l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.
- Outre le domaine du soin, la physiologie, la physiopathologie et l'épidémiologie sont aussi concernées.



Les nouvelles catégories de recherches (art L1121-1)

Adaptation des procédures aux risques

Loi Huriet révisée (2004)	Loi Jardé (2012)
1. Recherches biomédicales (RBM)	- Recherches interventionnelles
2. Recherches portant sur les soins courants	- R à risque minime (liste publiée par arrêté)
3. Recherches non interventionnelles (hors champ)	- Recherches non interventionnelles



Les recherches interventionnelles (1°)

- Ex RBM
- « *Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle* »
- Cadre et démarche peu modifiés :
 - avis des CPP et de l'ANSM, MR 001 (CNIL), consentement écrit
- Tirage au sort CPP



Recherches ne comportant qu'un risque minime (2°)

- Ex R « portant sur les soins courants »
- Une ou plusieurs interventions ajoutées à la pratique courante mais ne comportant que des risques et contraintes minimales. Impossible sur un médicament.
- Promoteur, Assurance
- Procédure allégée pour les CPP
- CPP évalue la protection des données ; MR 001
- Consentement (exprès)

Liste des interventions arrêté du 2/12/2016

- tirage au sort
- toute adjonction d'acte ou produit de pratique habituelle
- prélèvement de sang (en fonction du poids et de l'âge)
- prélèvement d'échantillons biologiques
- recueil données physiologiques
- soins infirmiers
- techniques médicales (stimulation,...)
- psychothérapie
- changements de pratique (mise en œuvre recos, éducation)
- entretiens et questionnaires (modifiant la pratique)

Une nouvelle catégorie de recherche : les R
épidémiologiques interventionnelles (en population),
souvent par cluster (recherche de la cause d'un excès de

Volume maximal de sang pouvant être prélevé (soin + recherche) (1) en fonction du poids corporel

Poids en kilos	Volume sanguin total en mL	volume maximal par prélèvement en mL (= 2.5 % du volume sanguin total)	volume maximal (soin + recherche) par période de 30 jours en mL	taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement en g/dL	taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement si le patient a une pathologie respiratoire ou cardiovasculaire en g/dL
1	100	2.5	5	7.0	9.0-10.0
2	200	5	10	7.0	9.0-10.0
3	240	6	12	7.0	9.0-10.0
4	320	8	16	7.0	9.0-10.0
5	400	10	20	7.0	9.0-10.0
6	480	12	24	7.0	9.0-10.0
7	560	14	28	7.0	9.0-10.0
8	640	16	32	7.0	9.0-10.0
9	720	18	36	7.0	9.0-10.0
10	800	20	40	7.0	9.0-10.0
11-15	880-1 200	22-30	44-60	7.0	9.0-10.0



Arrêté du 2 décembre 2016

Modifié en mai 2017

- Dès la publication de l'arrêté « Risques minimes », des difficultés se font jour concernant les interventions sans risque et l'obligation d'assurance
- Arrêté rectificatif de mai 2017
 - Transfert des interventions sans risque (prise de pression artérielle, ECG, EEG...) dans la catégorie 3°
 - Suppression des prélèvements issus du soin (sauf le “tube en plus”)



Recherches non interventionnelles (Jardé 3°)

Un changement majeur :

- Les recherches non interventionnelles entrent dans le champ de la loi « impliquant la personne humaine »
- Jusqu'ici : soumises au CCTIRS et à la CNIL



Recherches non interventionnelles (Jardé 3°)

Définition Art L1121-1-3° :

« 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. »

→ En pratique : dès que la personne est impliquée , y compris entretien et questionnaires



Recherches non interventionnelles (Jardé 3°)

- Nécessité de désigner un promoteur
- Notification à l'ANSM (résumé + avis CPP)
- Avis CPP (procédure allégée)
- Plus de soumission au CCTIRS, le CPP est responsable de la protection des données
 - demande d'autorisation CNIL, sauf MR 003



Recherches non interventionnelles (Jardé 3°)

En pratique:

- cohortes prospectives, longitudinales, transversales, cas/témoin...cadre Jardé si « *implication de la personne humaine* », contact investigateur/participant
- SHS : Recherches en socio, linguistique, psycho...: seulement si elles ont pour finalité le «... *développement des connaissances biologiques ou médicales...* »

Méthodologie 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)



CPP : Le tirage au sort

- ◊ Applicable à toutes les recherches Loi Jardé
- ◊ Organisé par le secrétariat de la Comm. Nationale des recherches (DGS)
- ◊ Attribue un CPP pour chaque projet
- ◊ Ne soumettre qu'un dossier complet (horloge)
 - ◊ Site VRB

En résumé...

Un socle réglementaire commun pour toutes les catégories de recherche

Recherches interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques minimales	Recherches non interventionnelles
Avis Favorable d'un CPP	Avis Favorable d'un CPP	<u>Avis Favorable d'un CPP</u>
Autorisation de l'ANSM	<u>Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP et résumé de la recherche pour info</u>	<u>Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP et résumé de la recherche pour info</u>
MR 001 (si conditions OK), à défaut; Déclaration normale si monocentrique, à défaut; Autorisation CNIL	<u>MR 001 (si conditions OK)</u> , à défaut Déclaration normale si monocentrique, à défaut; Autorisation CNIL	<u>MR 003 (si conditions OK)</u> , <u>Ou MR 001 si consentement génétique (si conditions OK)</u> à défaut Déclaration normale si monocentrique, à défaut, Autorisation CNIL
Assurance nécessaire	<u>Assurance nécessaire</u>	Pas d'assurance

Etudes hors champ

Les recherches qui ne visent pas directement à développer les connaissances biologiques ou médicales même si elles sont réalisées et organisées sur l'être humain :

- les recherches portant sur les *pratiques professionnelles*, qui s'adressent à des professionnels de santé, par le biais d'entretiens ou de questionnaires
- les recherches portant sur les *pratiques d'enseignement*, notamment des étudiants dans le domaine de la santé (médecine, soins infirmiers, kinésithérapie, odontologie etc...)
- toute *enquête de satisfaction* auprès des patients
- certaines études en *sciences humaines et sociales* dans le domaine de la santé (Sauf celles entrant dans le cadre article R1121-1 du CSP)
- les recherches qui se limitent au seul *recueil et l'exploitation de données issues de dossiers médicaux ou d'autres bases de données*



La révision de la LIL (CNIL)

- Recherches portant sur les données (hors RNI Jardé) : Soumission au CEREES
 - bases de données existantes
 - entrepôt de données
 - bases médico-administratives
 - données de santé recueillies au fil de l'eau (prospectives)
 - registres
- Réutilisation de collections biologiques déjà constituées (art L1211-2)
- Constitution de produits et éléments du corps humain recueillis lors du soin : déchets opératoires, divers épanchements, urines, selles ?

Consentement :

la gradation en fonction du risque

1° Recherches interventionnelles	2° Recherches interventionnelles comportant des risques et des contraintes minimales	3° Recherches non interventionnelles
▪ Obligation d'information individuelle de la personne ▪ Consentement Libre ; Eclairé ; Recueilli par écrit ;	▪ Obligation d'information individuelle de la personne ▪ Consentement Libre ; Eclairé ; Exprès (= oral ou écrit)	▪ Obligation d'information individuelle de la personne ▪ Droit d'opposition



Contenu de l'information

Article L1122-1

- 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche
- 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles; y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- 3° Les éventuelles alternatives médicales
- 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche
- Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait (...)



Information des enfants

art. L1122-2

- «information ... adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, eux-mêmes informés par l'investigateur».
- « Ils (les enfants) sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »



Mineur devenu majeur

- Si le mineur devient majeur pendant la recherche :
information et confirmation du consentement du mineur devenu majeur
- Le mineur devenu majeur pendant ou à la fin de la recherche devient destinataire des informations relatives à la recherche communiquée par le promoteur ou l'investigateur



Singularités pour le
consentement

Qui autorise ? Un seul représentant légal

Dans les cas particuliers suivants (CSP Article L1122-2) :

- *la recherche ne comporte que des **risques et des contraintes minimales***
- *Le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain*
- *l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.*

(Abandon des autres dispositions de la loi de 2004 : « au cours du soin » et

« la recherche ne doit pas modifier la prise en charge »)



Recherches en situation d'urgence

art L1122-1-3

- Notion « *Urgence vitale immédiate* »
 - dérogation au consentement de la famille, même si elle est présente (Attention : non prévu par le RE 536/2014)
 - « *L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ...sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche.* »



○ Retrait de consentement

Article 1122-1-1 : « Dans le cas où la personne se prêtant à une recherche a retiré son consentement, ce retrait **n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues** sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré. »

○ Consentement global

Article L1122-1-2 : « Le promoteur peut demander à la personne se prêtant à une recherche au moment où celle-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis d'accepter que **ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques**. La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment. »



Information RI en épidémiologie

- Article 1122-1-4 : Si « *les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement* » :
 - Pas de consentement individuel
 - Information collective
 - Possibilité d'opposition



Information collections

Constitution de collection

- Cadre Jardé (1°, 2° et 3°): le prévoir dans le protocole, les docs d'information et de consentement
- Hors cadre Jardé : CEREES / INDS

Réutilisation (changement de finalité) (art L1211-2 du CSP)

- Information et non opposition sauf si impossible ou si CPP le juge non nécessaire; CEREES

R. génétique sur échantillons existants :

- Information/non opposition
- +/- dérogation à l'information demandée au CPP



Vigilance

- Le fait nouveau
- Article L1123-10
- « lorsqu'un **effet indésirable grave inattendu** ou un **fait nouveau** intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les **mesures de sécurité urgentes** appropriées. »

Définition du fait nouveau

Article R1123-46

- « 12° Pour les recherches impliquant la personne humaine, fait nouveau : **toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques** de la recherche ou du produit objet de la recherche, **à des modifications** dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou **à suspendre ou interrompre ou modifier** le protocole de la recherche ou des recherches similaires.
- Pour les essais portant sur la **première administration** ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : **tout effet indésirable grave**. »



Fait nouveau : Mesures de sécurité urgentes

Article R1123-59

- *« Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente ...des faits nouveaux définis au 12° de l'article R. 1123-46 et, le cas échéant, des mesures prises. »*
- Information aussi du CPP et du directeur général de l'Agence régionale de santé



Les thèses et mémoires

Il peut s'agir de recherches :

- Dans le champ Jardé “impliquant la personne humaine”
- Hors champ
 - Rétrospectives, reprises de dossiers
 - Questionnaires soignants, organisation des soins, pédagogie

Les questionnaires

1. Recherches avec risque minime du 2° (Arrêté 2 déc 2016) :

- « *Entretiens, questionnaires pouvant **mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge** médicale habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.* »

2. Recherches non interventionnelles du 3° (arrêté à paraître)

- « *Entretiens et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle.* »
- Dans ce cas, procédure ultra simplifiée +++ (arrêté en cours)

3. Hors champ :

- questionnaires soignants, organisation des soins, pédagogie. Les “enquêtes d’opinion”

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



Je vous remercie pour
votre attention