

# Nouvel encadrement des recherches médicales Loi Jardé

Lauren Demerville  
Partenariats et Expertises  
DRCI APHP

## ■ Contexte juridique complexe:

**Loi Jardé / Règlement européen recherche médicaments / Ordonnance modifiant la loi Jardé / Décret d'application de la loi Jardé / Loi de modernisation du système de santé (CNIL – suppression du CCTIRS, mise en place du CEREES)/Communication de la DGOS versus Communication du CCTIRS**

**Les textes d'application arrivent progressivement : décret le 16 novembre, arrêté liste des risques minimales le 02 décembre, décret CNIL le 28 décembre ( entrée en vigueur ultérieure)**

## **Entrée en vigueur du décret le lendemain de sa publication, soit le 18 novembre**

- **Les recherches en cours au 18 novembre continuent d'être régies par les textes qui leur étaient initialement applicables : nouvel examen par les autorités dans 5 ans, à la lueur des nouveaux textes**
- **Les recherches dont la demande est en cours d'instruction auprès des autorités le 18 novembre sont analysés par les autorités conformément à la nouvelle réglementation**

## ■ Nouvelle notion : les « recherches impliquant la personne humaine - RIPH »:

recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales

(ancienne définition des recherches biomédicales)

### ■ 3 catégories de RIPH:

- ▶ Recherches interventionnelles
- ▶ Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales
- ▶ Recherches non interventionnelles

### ■ 3 catégories de RIPH:

- ▶ Recherches interventionnelles

*Intervention non justifiée par la prise en charge médicale*

*(globalement, les anciennes recherches biomédicales)*

- ▶ Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et contraintes minimales

*Risques et contraintes minimales ajoutés par une ou plusieurs interventions, liste interventions fixée par arrêté. Impossible sur un médicament*

*(peut correspondre aux anciennes recherches biomédicales de risque A/B, les recherches visant à évaluer les soins courants, la constitution directe de produits sanguins, certaines anciennes recherches non interventionnelles)*

- ▶ Recherches non interventionnelles

*Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle, aucun risque ni contrainte*

*(globalement, les anciennes recherches non interventionnelles, sauf les RNI sur données déjà recueillies ou échantillons biologiques existants, pour lesquelles il est considéré qu'elles n'impliquent pas la personne humaine)*

5

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

Recherches interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques minimes	Recherches non interventionnelles
Information par l'Investigateur (médecin ou personne qualifiée) ou le médecin ou la personne qualifiée qui le représente	Information par l'Investigateur (médecin ou personne qualifiée) ou le médecin ou la personne qualifiée qui le représente	Information par l'Investigateur (médecin ou personne qualifiée) ou le médecin ou la personne qualifiée qui le représente
Informations résumées dans un document remis au participant, précisant notamment les modalités d'information quant aux résultats globaux.	Informations résumées dans un document remis au participant, précisant notamment les modalités d'information quant aux résultats globaux.	Informations résumées dans un document remis au participant, précisant notamment les modalités d'information quant aux résultats globaux.
Consentement écrit	<b><u>Consentement exprès (écrit à l'AP-HP)</u></b>	Non opposition

Recherches interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques minimales	Recherches non interventionnelles
Affiliation à la sécurité sociale nécessaire ; <b><u>dérogation possible par le CPP</u></b>	<b><u>Affiliation à la sécurité sociale nécessaire ; dérogation possible par le CPP</u></b>	<b><u>Affiliation à la sécurité sociale pas nécessaire</u></b>
Examen médical préalable obligatoire	Pas obligatoire	Pas obligatoire
Remboursement des frais exposés possible	Remboursement des frais exposés possible	Remboursement des frais exposés possible
Indemnités compensant les contraintes subies possible, sauf pour les recherches effectuées sur des « personnes protégées » (mineur, mesure de protection légale, hors d'état d'exprimer le consentement, privées de liberté, soins psychiatriques)	Indemnités compensant les contraintes subies possible, sauf pour les recherches effectuées sur des « personnes protégées » (mineur, mesure de protection légale, hors d'état d'exprimer le consentement, privées de liberté, soins psychiatriques)	Non applicable puisque pas de contraintes
Droit d'accès au dossier médical pour le contrôle qualité réalisé par le promoteur autorisé sous conditions : -personne mandatée par le promoteur -secret professionnel -absence d'opposition de la personne	Droit d'accès au dossier médical pour le contrôle qualité réalisé par le promoteur autorisé sous conditions : -personne mandatée par le promoteur -secret professionnel -absence d'opposition de la personne	Droit d'accès au dossier médical pour le contrôle qualité réalisé par le promoteur autorisé sous conditions : -personne mandatée par le promoteur -secret professionnel -absence d'opposition de la personne



**Investigateur coordonnateur** : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche à laquelle le promoteur confie la réalisation de la recherche si elle est menée sur plusieurs lieux en France

**Investigateur principal** : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et responsable de l'équipe, si sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe

	Recherches interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques minimales	Recherches non interventionnelles
Exigence pour être Investigateur : cadre général	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Sciences du comportement humain	Conjointement avec l'investigateur une personne qualifiée		Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Odontologie		Chirurgien-dentiste ou médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Maïeutique		Sage-femme ou médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Soins infirmiers	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Médecin ou infirmier	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Aucune influence sur la prise en charge médicale	∅	Personne qualifiée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Le CPP s'assure de l'adéquation entre la qualification de l'investigateur et les caractéristiques de la recherche			

■ **En cas d'impossibilité de recueillir le consentement par écrit:**

- ▶ En cas d'impossibilité pour la personne d'exprimer son consentement par écrit :
  - *Attestation par ordre de priorité par :*
    - *la personne de confiance,*
    - *un membre de la famille*
    - *un des proches de la personne concernée*
    - *à condition que le proche soit totalement indépendant du promoteur et de l'investigateur*

## ■ Urgence:

- ▶ En cas de situation d'urgence qui ne permet pas de recueillir le consentement de la personne, le protocole doit prévoir que seul est sollicité :
  - le consentement, libre, éclairé et écrit, s'ils sont présents :
    - *des membres de la famille ou*
    - *de la personne de confiance.*
- ▶ Dérogation possible, prévue par le protocole, en cas d'urgence vitale immédiate ; dérogation appréciée par le CPP
- ▶ Dans les deux cas :
  - Information dès que possible de l'intéressé, des membres de la famille ou de la personne de confiance, de demande du consentement de poursuite ;
  - information et droit d'opposition à l'utilisation des données déjà recueillies

## ■ Psychologie:

- ▶ Objectif, méthodologie et durée d'une recherche en psychologie : information succincte en l'absence de risque sérieux prévisible de la recherche
- ▶ Information complète des participants à l'issue de la recherche

**a/ Information adaptée à la capacité de compréhension :**

- ▶ par l'investigateur ou son représentant, et
- ▶ par les titulaires de l'autorité parentale, informés par l'investigateur ou son représentant.

**b/ Recherche de l'adhésion personnelle du mineur****c/ Ne pas passer outre le refus du mineur ou la révocation de son acceptation**

- **Autorisation de participation (= consentement) donnée par les titulaires de l'autorité parentale.**

■ **Dérogation : consentement du seul titulaire présent si respect de trois conditions cumulatives:**

- ▶ recherche n'impliquant que des risques et contraintes minimales ;
- ▶ mineur non volontaire sain;
- ▶ impossibilité de recueillir le consentement du deuxième titulaire de l'autorité parentale dans délais compatibles avec exigences méthodologiques de la recherche.

■ **Si 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**

**a/ Information adaptée à la capacité de compréhension :**

- ▶ par l'investigateur ou son représentant, et
- ▶ par la personne chargée d'autoriser la recherche, elle-même informée par l'investigateur ou son représentant.

**b/ Recherche de l'adhésion personnelle du majeur**

**c/ Ne pas passer outre le refus du majeur ou la révocation de son acceptation**

**■ Autorisation de participation (= consentement) par, par ordre de priorité :**

- ▶ la personne de confiance, ou
- ▶ la famille ;
- ▶ la personne entretenant des liens étroits et stables

**■ Si le participant est à nouveau en capacité de consentir : information dès que possible et consentement de poursuite.**

**■ Si CPP estime que la recherche conduit à un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain : autorisation donnée par le juge des tutelles**

**a/ Information adaptée à la capacité de compréhension :**

- ▶ par l'investigateur ou son représentant, et
- ▶ par le représentant légal de la personne, lui-même informé par l'investigateur ou son représentant.

**b/ Recherche de l'adhésion personnelle de la personne**

**c/ Ne pas passer outre le refus de la personne ou la révocation de son acceptation**

**■ Autorisation de participation (= consentement) donnée par le représentant légal de la personne sous tutelle**

**■ Si CPP estime que la recherche conduit à un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain : autorisation donnée par, par ordre de priorité :**

- ▶ Conseil de famille,
- ▶ Juge des tutelles

- **En cas de retrait du 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. Retrait ou droit d'opposition pour l'utilisation ultérieure possible à tout moment**



■ **Principe inchangé (article 16-10 du Code Civil):**

- ▶ Information préalable de la personne précisant la nature et la finalité de l'examen (médicale ou recherche scientifique)
- ▶ Consentement par écrit avant la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques
- ▶ Consentement écrit doit préciser la finalité de l'examen

■ **Exception introduite par la loi Jardé: article L. 1131-1-1 du code de la santé publique:**

- ▶ Information de l'examen des caractéristiques génétiques pour le projet de recherche et non opposition si l'examen est réalisé à partir d'échantillons biologiques collectés initialement à une autre fin:

- *Si mineur: l'opposition est exprimée par les titulaires de l'autorité parentale*
- *Si majeur sous tutelle: l'opposition est exprimée par le tuteur;*
- *Si majeur hors d'état d'exprimer son consentement: l'opposition est exprimée, par ordre de priorité:  
-par la personne de confiance ou;  
-par la famille ou;  
-par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables.*

■ **Exception non applicable aux « recherches dont les résultats sont susceptibles de permettre la levée de l'anonymat des personnes concernées », donc toujours un consentement écrit préalable dans ce cas.**

17

- **Dérogation à l'obligation d'information/non opposition:**
- **Si la personne concernée ne peut pas être retrouvée, consultation, avant le début des travaux de recherche, d'un comité de protection des personnes qui s'assure que la personne ne s'était pas opposée à l'examen de ses caractéristiques génétiques et émet un avis sur l'intérêt scientifique de la recherche.**
- **Lorsque la personne concernée a pu être retrouvée, il lui est demandé, au moment où elle est informée du projet de recherche, si elle souhaite être informée en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave.**
- **Exception non applicable aux « recherches dont les résultats sont susceptibles de permettre la levée de l'anonymat des personnes concernées », donc toujours un consentement écrit préalable dans ce cas.**

■ **Pour toutes les catégories de RIPH:**

- ▶ Pas de déclaration d'activité de préparation/conservation des échantillons pendant les recherches
- ▶ Nécessité d'obtenir une autorisation d'importation / exportation des échantillons biologiques à des fins de recherche (ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur)
- ▶ Veiller à l'information/ non opposition/ consentement (si génétique) pour l'utilisation ultérieure des échantillons pour la recherche dès le projet initial

- **Les RIPH (toutes catégories) ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.**
  
- **Autorisation (délivrée par l'Agence Régionale de Santé) nécessaire pour les recherches interventionnelles :**
  - ▶ réalisées en dehors des lieux de soins (exemple CIC),
  - ▶ ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.
  
- **La première administration d'un médicament à l'homme dans le cadre d'une recherche ne peut être effectuée que dans des lieux autorisés.**

- **Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales :**
- **comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions mentionnées sur la liste en annexe 1 de l'arrêté.**
- **Le caractère minimale des risques et contraintes liés à réalisation de la ou des interventions s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions.**
- **Sont exclues des recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales celles qui portent sur un médicament à usage humain : donc toute recherche interventionnelle qui porte sur un médicament est nécessairement une recherche interventionnelle (cf règlement européen médicaments à venir: essais clinique de faible intervention)**

■ **Va bien au-delà de ce qui entrerait dans le périmètre des recherches visant à évaluer les soins courants:**



Adobe Acrobat  
Document

■ **Ex: prélèvements biologiques :**

- ▶ le « tube en plus »
- ▶ l'urine, sueur, salive, expectoration, sperme, lait maternel
- ▶ les fragments de dents dans le cadre du soin
- ▶ les fragments d'ongles, de cheveux, de poils avec bulbe

■ **Les volumes maximaux cumulés (soins et recherche) sont précisés : au-delà, le risque n'est plus minime**

■ **La liste est fixée par arrêté, et décrit précisément ce qui relève du risque ou de la contrainte minime**

■ **Intérêt : pas de déclaration de collection, avis CPP**

■ **Inconvénients: consentement et assurance**

22

■ **Recherche nécessitant le recueil de données en prospectif: RIPH RNI:**

- ▶ Avis CPP
- ▶ Autorisation CNIL (si pas méthodologie de référence MR 003 et pas déclaration normale mono centrée)

■ **Recherche faisant appel à des données déjà collectées : en dehors du cadre RIPH donc uniquement la réglementation informatiques et libertés (pas écrit dans les textes, mais dans les recommandations des ministères):**

- ▶ Avis du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) - 1 mois pour se prononcer, avis sur méthodologie, nécessité des données, pertinence des données recueillies, qualité scientifique du projet.
- ▶ Sans réponse à l'issue du délai, avis réputé favorable
- ▶ Possibilité de diminuer le délai à 15 jours en cas d'urgence (critères?)  
Ce comité n'est pas en place à ce jour. Dans l'attente, soumission au CCTIRS (cf recommandations du CCTIRS)
- ▶ Autorisation CNIL

■ **Recherche faisant appel à des données déjà collectées et un recueil en prospectif : RIPH, donc CPP, mais quelles démarches CNIL? CEREES? CNIL a priori (à confirmer)**

- **Désignation du CPP: tirage au sort au niveau national, pour toutes les demandes initiales de RIPH**
  
- **Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine**
  - ▶ Un secrétariat assuré par la Direction Générale de la Santé
  - ▶ Randomisation de l'attribution des dossiers aux CPP
  - ▶ Gestion des échanges entre promoteurs et CPP, entre CPP et ANSM
  - ▶ Gestion des échanges entre commission et secrétariat unique
  - ▶ Disposera d'un système d'information dédié et sécurisé (annoncé fin 2017)
  - ▶ Principaux rôles
    - Coordination et harmonisation du fonctionnement des CPP
    - Avis sur questions relatives à l'interprétation textes relevant des CPP
    - Élaboration référentiel d'évaluation et organisation évaluation des CPP



- **Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :**
  - ▶ 1° Le titre de la recherche ;
  - ▶ 2° L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
  - ▶ 3° La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de celle-ci ;
  - ▶ 4° Les éléments du protocole et, le cas échéant, toutes autres informations utiles concernant la prise en charge des produits expérimentés ou utilisés comme référence dans le cadre de la recherche.
  
- **Le promoteur transmet au directeur de l'établissement les mises à jour des informations transmises initialement.**

- **Pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche impliquant la personne humaine sans avoir recueilli le consentement , en cas de retrait du consentement ou d'exercice de l'opposition:**
  - ▶ 3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende (multiplié par 5 pour les personnes morales et peines spécifiques prévues par le Code pénal)
  
- **Pratiquer ou de faire pratiquer une recherche impliquant la personne humaine sans avis favorable du CPP et/ou sans autorisation de l'ANSM, ou si la recherche a été interdite ou suspendue par l'ANSM, o sans respecter l'interdiction de participation simultanée ou la période d'exclusion:**
  - ▶ 1 an d'emprisonnement et 15 000 euros d'amende
  
- **Réalisation par l'investigateur d'une recherche dans un lieu non autorisé :**
  - ▶ 1 an d'emprisonnement et 15 000 euros d'amende
  
- **Réalisation d'une recherche sans assurance**
  - ▶ 1 an d'emprisonnement et 15 000 euros d'amende

- **Non communication par le promoteur, préalablement à la recherche, des informations réglementaires concernant la recherche et les médicaments aux investigateurs (cf. article R. 1123-71 du Code de la santé publique):**
  - ▶ 2 ans d'emprisonnement et 30 000 euros
  
- **Non fourniture aux investigateurs par le promoteur des produits faisant l'objet de la recherche interventionnelle :**
  - ▶ 30 000 euros
  
- **Non communication par le promoteur, préalablement à la recherche, des informations réglementaires concernant la recherche et les médicaments au pharmacien (en cas de lieu de recherche avec PUI)**
  - ▶ 30 000 euros

