

UE6 Encadrement réglementaire de la recherche clinique impliquant la personne humaine

Déclaration d'Helsinki (1964 revue en 2000)

Déclaration de **principes d'éthiques** présentant des recommandations aux médecins et participants à la recherche médicale. Ne doivent **jamais prévaloir sur le bien-être du sujet**.

Devoirs : **protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne**

Principes fondamentaux

1. **Fondement scientifique** de la recherche (justification et informations)
2. **Protocole** soumis à un comité indépendant
3. **Qualification** du scientifique/clinicien compétent dans un domaine spécifique
4. **Évaluation des risques ++**
5. Adéquations **risques/objectifs**
6. Prédominance des **intérêts du sujet**
7. **Respect des individus** (vie privée, intégrité physique et mentale)
8. **Respect de l'exactitude des résultats** (ne pas falsifier les résultats)
9. **Précautions** particulières : dépendance, incapacité
10. Énoncé des **considérations éthiques**
11. **Consentement éclairé et écrit**

Loi Huriet (1988 revue en 2004) : recherche clinique biomédicale

- Interventionnelle : lié à la **recherche**. On **modifie la prise en charge habituelle** des patients, quelle soit majeure ou mineure. *Randomisation, questionnaire, examens non invasifs, etc..*
- Non interventionnelle : tous les **actes sont pratiqués et produits sont utilisés de manière habituelle**, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Observation puis analyse des résultats uniquement.
- « Soins courants » : évalue les soins lorsque les actes pratiqués et produits sont utilisés de manière habituelle mais que **les modalités particulière de surveillance sont prévues par un protocole**.

Loi Jardé (2017) : recherches impliquant la personne humaine (RIPH)

Mise en place d'un cadre pour toutes les RIPH avec un socle supplémentaire qui comprend l'**avis obligatoire d'un CPP et la désignation d'un promoteur**

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

Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIRCM) de type 2

Absence de définition mais **liste d'interventions**. Ce sont des recherches en rapport avec la **pratique courante d'une ou plusieurs interventions**.

Le caractère minime des risques et contraintes est **fonction** de l'âge, la condition physique, la pathologie, la fréquence, la durée et la combinaison éventuelle des interventions.

Liste des interventions

- Randomisation
- Administration de produits (conditions d'utilisation conformes à la destination et courantes)
- Réalisation d'actes pratiqués de manière habituelle
- Prélèvement de sang justifié (avec volume maximal défini en fonction du poids et de l'âge)
- Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques (≠ sang) pour les besoins de la recherche (urine, expectoration, biopsies)

- Recueil de données au moyen de capteurs ou méthodes d'imagerie
- Soins infirmiers
- Techniques médicales (stimulation externes)
- Techniques de psychothérapie cognito-comportementale
- Recherches portant sur des changements de pratique induits
- Entretiens et questionnaires dont les résultats peuvent modifier la prise en charge ou la sécurité des personnes.

Recherche interventionnelle impliquant la personne humaine (RIPH) de type 1

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

- Sur un médicament : étude de l'ADME (**pharmacocinétique**), effets cliniques (**pharmacologique**), efficacité/effets indésirables (**pharmacovigilance**)

Fin 2018-début 2019 : recherches interventionnelles portent exclusivement sur les médicaments

- Sur un dispositif médical : essai ou investigation clinique du **rapport bénéfice/risque**, confirmation des **performances**, détection des **effets indésirables**.
- Autres catégories : **définies pas un arrêté ministériel**

Promoteur : personne **physique ou morale** qui prend l'**initiative de la recherche**, en assure la **gestion** et vérifie que le **financement** est prévu pour tous les surcoûts liés à la recherche

En règle générale le promoteur finance la recherche et les produits de la recherche.

- Si la recherche est « à finalité non commerciale », dans le cas d'un médicament avec AMM et utilisé dans les indications de l'AMM alors la Sécurité Sociale **prend en charge le médicament**. Si le médicament avec AMM mais utilisé hors indication d'AMM alors besoin de l'avis de l'UNCAM et HAS.

- Si la recherche est « avec une finalité commerciale » alors il existe un **contrat unique** entre le promoteur et le représentant légal des structures destinataires des contreparties versées par le promoteur. Convention transmise au Conseil de l'Ordre.

Investigateur : personne **physique** qui dirige et **surveille la réalisation** de la recherche, à laquelle le promoteur confie la réalisation de la recherche.

- **Investigateur coordonnateur** : désigné par le promoteur pour réaliser la recherche et la gérer sur plusieurs lieux en France
- **Investigateur principal** : **responsable d'équipe** sur un lieu de recherche.

Dispositions générales

1. Nécessité d'**études préalables** (expérimentation pré-clinique)
2. Étendre la **connaissance scientifique** de l'être humain et les moyens susceptibles d'**améliorer** sa condition
3. La recherche est **interdite si le risque prévisible est hors de proportion avec le bénéfice escompté** (bénéfices ++)
4. **Primauté de l'intérêt des personnes** sur les intérêts de la science et de la société (rappels Helsinki)
5. **Réduction au minimum de la douleur**, des **désagréments**, de la **peur** et de **tout inconvénient** prévisible lié à la maladie ou à la recherche
6. Sous la **direction et la surveillance d'un médecin** (avec **expérience appropriée**)
7. Dans des **conditions matérielles et des techniques compatibles** avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité
8. Respect des **règles de Bonnes Pratiques Cliniques**
9. Les personnes chargées du **contrôle de qualité** et de la **recherche** ont accès aux données nécessaires pour le contrôle (sous réserve de l'accord des concernés) et soumises au **secret professionnel ++**
10. Recherche **uniquement après avoir obtenu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'AC**
11. Une **ASSURANCE** doit être contractée par le promoteur (recherches de type 1 et 2) qui **couvre sa responsabilité en cas de faute**, sous réserve de sanctions pénales. Elle **indemnise les dommages**

liés à la recherche sauf preuve à la charge du promoteur que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant. Dans ce cas, indemnisation possible par l'Office National d'Indemnisation. La 1ère réclamation se fait avant 10 ans après la fin de la recherche.

12. **INDEMNITÉS** (recherches de type 1 et 2), il n'y a **pas de compensation financière pour les participants** sauf remboursement des frais exposés. Dans ce cas, **l'indemnité de compensation des contraintes subies sont versées par le promoteur avec un montant annuel de 4500€**. Indemnité interdite pour les mineurs, les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, les prisonniers et les personnes avec mesure de protection légale ou hospitalisées d'office.
13. **Examen médical préalable obligatoire**, effectué de manière adaptée à la recherche avec résultats communiqués au patient.
14. **Nécessité** d'une affiliation à un régime de **SÉCURITÉ SOCIALE**
15. La sécurité sociale demande au promoteur le **remboursement** des éventuelles prestations versées ou fournies.
16. **Période d'exclusion** : le dossier soumis au CPP et à l'AC détermine si nécessaire l'interdiction de participer à deux recherches simultanées et/ou l'interdiction pendant une période d'exclusion de participer à une autre recherche. Période variable selon la nature de la recherche.
17. **Lieux des recherches** : lieux disposant de **moyens humains, matériels et techniques adaptés** pour assurer la **sécurité des patients ++**. Nécessite une **autorisation de lieu** si le lieu est situé en dehors des lieux de soin, si la recherche nécessite des actes autre que ceux usuellement pratiqués, si la recherche est réalisée sur des personnes en condition clinique distincte. Autorisation accordée pour une durée déterminée par l'ARS.
18. **Base de données nationales** (ANSM) : les informations sont **transmises à la Base Européenne**. On publie les répertoires de recherches autorisées. Les protocoles sont communiqués sur demande aux associations de malade et d'usagers du système de santé.
19. **Fichier national** : répertorie les sujets volontaires sains ou patients volontaire **pour une recherche sans rapport avec l'état pathologique**.
20. **Populations particulières** : femmes enceintes et allaitantes, personnes privées de liberté, hospitalisée, mineurs, majeurs sous protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement. Mise en place **d'institutions particulières**. La recherche est possible **si le bénéfice est favorable** et les risques prévisibles et les contraintes de la recherche présentent un caractère minimal.

Informations

Informations liées à la recherche

- **Objectifs, méthodologie et durée** de la recherche
- **Bénéfices** attendus de la recherche
- **Contraintes et risques prévisibles** (y compris en cas d'arrêt de la recherche)
- **Alternatives médicales**
- **Prises en charge médicales** en fin de recherche
- **Avis du CPP et autorisation de l'AC**
- Si besoin, interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou période d'exclusion et inscription du participant dans le fichier national.

Droits du participant

- **Refus de participer ++**
- Possibilité de **retrait du consentement à tout moment ++** (aucune responsabilité, aucun préjudice)
- **Communication des informations** concernant la santé
- **Information des résultats** : dans un **document écrit**. Dans l'intérêt du malade, si le diagnostic de la maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut réserver certaines informations (à mentionner dans le protocole et doit avoir l'accord du CPP et de l'AC)

Consentement

Nécessite un **consentement libre et éclairé (par écrit)**, recueilli **après information délivrée**. En cas d'impossibilité, **attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur**.

En cas de recherches interventionnelles en épidémiologie, il n'y a pas de consentement individuel mais d'abord une information collective et une possibilité d'opposition.

- Dans les situations d'URGENCE :

Le consentement de la personne n'est pas recherché, consentement de la famille ou de la personne de confiance (si présence), sujet intéressé dès que possible et consentement demandé pour une éventuelle poursuite de recherche, le sujet peut s'opposer à l'utilisation des données le concernant.

Si la famille n'est pas présente, la recherche peut débuter sans consentement.

- Selon la loi Huriot : le consentement de poursuite n'est requis que du patient, pas de sa famille
- Selon la loi Jardé : lors de la venue secondaire de la famille, le consentement de poursuite peut être demandé.

En cas d'**urgence vitale immédiate**, la dérogation au consentement de la famille (pas prévu par le Règlement Européen ++)

- Pour les mineurs, majeurs protégés ou hors d'état d'exprimer leur consentement :

Il est nécessaire **d'adapter l'information à leur capacité de compréhension**. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. **Leur adhésion personnelle (++) en vue de leur participation est recherchée**. Il ne peut être passé outre leur refus ou la révocation de leur acceptation.

- Mineurs :

Autorisation donnée par les deux parents

Par un seul parent à conditions que : les risques et contraintes de la recherche sont minimes, l'autre parent ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques de la recherche au regard de ses finalités.

Lorsque le mineur est un non volontaire sain, s'il devient majeur, il doit confirmer son consentement et devient destinataire des informations relatives à la recherche.

- Majeurs hors d'état d'exprimer son consentement, sans mesure de protection juridique :

Autorisation donnée par la personne de confiance, par la famille ou par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables.

Si le CPP considère qu'il existe un risque sérieux, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Retrait du consentement

N'a **aucune incidence** sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement. Le promoteur **peut demander** au participant au moment où celui-ci donne son consentement d'accepter **que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques**.

Comité de protection des personnes (CPP)

Accord d'un comité pour une durée de **6 ans par le ministre chargé de la santé sur proposition du directeur de l'ARS**. 39 CPP en France.

Fonction à **titre gracieux, non salariés, bénévoles**

Indemnité compensatrice (montant et conditions fixés par arrêté ministériel)

Indemnités pour frais de déplacement et de séjour

14 membres en 2 collèges (+14 suppléants) nommés par l'ARS, mandats renouvelables 3 ans et sont renouvelables dans limitation de durée.

- **1er collège (médical)** : 4 personnes qualifiées en recherches biomédicale (2 médecins, 1 biostatisticien ou épidémiologiste), 1 médecin généraliste, 1 pharmacien hospitalier, 1 infirmier.

- **2e collègue (sociétal)** : personne qualifiée en matière d'éthique, psychologue, travailleur social, personnes qualifiées en matière juridique, représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé.

Sont soumis à une **déclaration d'intérêt** et au **secret professionnel ++**. Une personne ayant une fonction exécutive au sein d'un organisme promoteur ne peut être membre du CPP.

Un des membres du CPP doit être **qualifié en protection des données**.

Le CPP **peut demander l'avis d'un ou plusieurs experts sans voix délibérative** (sans influence).

En cas d'absence, le CPP soit s'associer des spécialistes participants aux délibérations en cas de recherche sur :

- les mineurs (pédiatre),
- les personnes majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement (personne qualifiée),
- Les produits émettant des rayonnements ionisants (qualifiée en radioprotection),
- La 1ère administration à l'homme d'un produit de santé (expert).

Le **projet de recherche est soumis par le promoteur**, auprès d'un **CPP tiré au sort (par la Commission Nationale)**. Un seul avis est demandé pour chaque projet : 1er avis dans un délai de 45 jours soit aussitôt ou bien avec demande d'informations complémentaires. Avis définitif au bout de 60 jours.

Si avis défavorable: le promoteur peut demander, dans le mois suivant, un **second examen par un autre CPP**. **Tous les avis défavorables sont transmis à l'ensemble des CPP**.

L'avis favorable du CPP est valable 2 ans, si pas de démarrage, il est nécessaire de demander une prolongation de l'avis en le justifiant.

Le CPP doit être **informé de la date d'inclusion de la première personne participant à la recherche**, des **EIG** et revoir **l'information des sujets** ainsi que de la **fin de l'essai**.

Les rôles du CPP :

Il **donne son avis sur les conditions de validité de la recherche** :

1. **Protection des personnes au regard de la loi**
2. **Adéquation, exhaustivité et intelligibilité des informations écrites fournies aux personnes**
3. Procédure de recueil du consentement, si besoin, justification de la recherche sur des personnes incapables de donner un consentement éclairé
4. Délai de **réflexion**
5. Éventualité de l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou d'une **période d'exclusion**
6. **Pertinence de la recherche**, évaluation du **rapport bénéfice/risque** et du bien fondé des conclusions de l'analyse du rapport
7. Adéquation entre objectifs poursuivis et moyens mis en oeuvre
8. **Qualification des investigateurs**
9. **Modalités de recrutement** des participants
10. Montants et modalité d'**indemnisation** des participants
11. **Vérification des conditions de lieu** (autorisation si besoin)
12. Constitution d'un **comité de surveillance indépendant**.

Le CPP émet un avis sur les **amendements substantiels (modifications, nouveautés)**. En cas de demande de modification du protocole, le promoteur informe l'AC et le CPP doit donner un **avis justifié dans un délai fixé par décret**.

En cas de faute du CPP dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée.

Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine

1. Assure la **coordination et l'harmonisation du fonctionnement des CPP** (par des recommandations)
2. **Réunit les CPP au moins une fois par an**
3. Transmet aux CPP les **demandes d'avis** du ministre sur les projet d'organisation susceptibles d'impacter leur fonctionnement
4. **Donne son avis** sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des CPP
5. Élaborer une **synthèse des rapports annuels d'activité des CPP**
6. Diffuse à l'ensemble des CPP, pour information, les **avis défavorable** et les analyses en vue d'élaborer des recommandations
7. Élabore le **référentiel d'évaluation des CPP** et organise leur évaluation
8. Élabore un **programme de formation des membres des CPP**

Autorité Compétente (AC)

Doit délivrer une **autorisation préalable pour chaque recherche interventionnelle de type 1** dans un **délai fixé par décret**. Elle se prononce au regard de la **sécurité des personnes et la qualité des produits utilisés et au regard de la méthodologie de la recherche** (Loi Jardé).

L'AC est l'**ANSM** pour les recherches biomédicales portant sur :

- Médicaments
- Biomatériaux, dispositifs médicaux
- Produits de thérapie génique et cellulaire
- Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale
- Produits cosmétiques
- Aliments diététiques destinés à des fins médicales

La **décision de l'AC est transmise au CPP par le promoteur**. Elle **n'est plus valable si la recherche ne débute pas dans les 12 mois suivants** (sauf justification). L'AC et le CPP sont informés par le promoteur de la date de début (date de signature du consentement de la 1ère personne).

S'il y a **objection de l'AC**, celle-ci est communiquée au promoteur par **lettre motivée**. Le promoteur peut **modifier et resoumettre** le projet à l'AC (une seule fois). Si le projet n'est pas modifié, l'autorisation peut être refusée. Le **CPP** doit être **informé** des modifications du protocole demandé par l'AC.

Toute modification du protocole doit obtenir un **avis favorable du CPP** et une **autorisation de l'AC**. Si nécessaire le CPP s'assure qu'un nouveau consentement des personnes est recueilli.

Dans le cas d'une recherche interventionnelle de type 2, il faut un avis favorable du CPP, l'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

L'AC peut demander à tout moment des informations complémentaires au promoteur, des modifications à apporter au protocole ainsi que la **suspension ou l'interdiction de la recherche s'il existe un risque pour la santé publique**, s'il y a modification des conditions de demande d'autorisation ou s'il y a non respect de la loi.

Avant modification du protocole ou décision de suspension ou interdiction par l'AC, le promoteur doit pouvoir présenter ses observations.

Sanctions et vigilances

• **Sanctions pénales investigateur**

Pas d'avis favorable du CPP et/ou autorisation de l'AC, non respect de période d'exclusion, essai effectué malgré interdiction de l'AC : 1 an de prison, amende : 15 000€

Réalisation de recherche dans un lieu non autorisé : 1 an de prison, amende : 15 000€

Non recueil du consentement, non respect du retrait du consentement : 3 ans de prison, 45 000€ d'amende, sanctions sur droits civiques et activité professionnelle.

- **Sanctions pénales promoteur**

Défaut d'assurance : 1 an de prison, 15 000€

- **Vigilance investigateur**

Doit notifier **par écrit** et **sans délai** au promoteur **tout EIG** sauf si EIG recensé dans le protocole ou brochure d'investigateur comme ne nécessitant pas de notification immédiate.

- **Vigilance promoteur**

EIG inattendu ou fait nouveau : **communication sans délai** au CPP, AC, directeur de l'ARS

Autre cas d'EIG : **communication sous 15 jours** au CPP et AC

Essais portant sur la 1ère administration ou volontaire sain : communication sans délai pour tout EIG

« **Fait nouveau** », défini comme toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport B/R, à des modification dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, à suspendre, interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou recherches similaires.

Si 1ère administration, tout EIG est un fait nouveau.

Peut porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les **mesures de sécurité urgentes appropriées**.

Le promoteur informe sans délai l'AC des faits nouveaux et les cas échéant, des mesures prises. Il informe aussi le CPP et le directeur général de l'ARS.

En cas de 1ère administration à l'homme volontaire sain, le promoteur :

- Suspend l'administration ou l'utilisation du médicament ou du produit chez les personnes participants à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives.
- Prends des mesures de sécurité urgente appropriées
- Informe sans délai l'AC et le CPP

Directeur de l'hôpital

Le promoteur informe **préalablement** le directeur de l'hôpital public ou privé lorsqu'une recherche interventionnelle doit s'y dérouler. Il doit lui transmettre les information concernant :

- Titre de la recherche
- Identité des investigateurs
- Lieu de la recherche
- Date de début et durée prévue
- Protocole et informations concernant la prise en charge des produits expérimentés

Pharmacien hospitalier

Doit être **préalablement informé** par le promoteur des recherches envisagées sur des médicaments ou des dispositifs médicaux stériles ou préparation hospitalière. Ces produits sont détenus et dispensés par le pharmacien de l'hôpital.

Dispositions financières

Le promoteur prend en garde gratuitement :

- Objets ou matériels
- Médicaments ou produits soumis à l'essai
- Médicaments de référence ou placebo
- Tous les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai

C'est une convention qui est établie **entre le promoteur et l'établissement** avant le début de la recherche.

Promoteur en fin de recherche

Le promoteur **doit informer le CPP et l'AC de la fin de la recherche dans les 90 jours suivant la fin de la participation** de la dernière personne.

Si arrêt anticipé, information envoyée dans les 15 jours avec un exposé des motifs.

Transmission du **rapport final** établi et signé par le promoteur et tous les investigateurs à l'AC. Les **documents et données relatives à la recherche sont conservés par le promoteur et l'investigateur** pendant une **période fixée par arrêté ministériel**.