



HAL
open science

Les @évolutions réglementaires en recherche clinique

Marjolaine Frairrot

► **To cite this version:**

Marjolaine Frairrot. Les @évolutions réglementaires en recherche clinique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02445298

HAL Id: dumas-02445298

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445298>

Submitted on 20 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2019

par

Frairrot Marjolaine

Née le 23/07/1994 à Chenôve

Les évolutions règlementaires en Recherche Clinique

Président du jury : ***Mme Chemtob-Concé Marie-Catherine, Maître de conférences-HDR, Université de Rouen***

Membres du jury : ***Mr Daouphars Mickael, Praticien Hospitalier, Professeur Associé, Université de Rouen***

Mr Bellien Jeremy, Maîtres de conférences-Praticien Hospitalier, Université de Rouen

Mme Salhi Sarah, Chef de projet URC-EST (APHP)

Mr Verite Philippe, Professeur des Universités, Université de Rouen

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2019

par

Frairrot Marjolaine

Née le 23/07/1994 à Chenôve

Les évolutions réglementaires en Recherche Clinique

Président du jury : ***Mme Chemtob-Concé Marie-Catherine, Maître de conférences-HDR, Université de Rouen***

Membres du jury : ***Mr Daouphars Mickael, Praticien Hospitalier, Professeur Associé, Université de Rouen***

Mr Bellien Jeremy, Maîtres de conférences-Praticien Hospitalier, Université de Rouen

Mme Salhi Sarah, Chef de projet URC-EST (APHP)

Mr Verite Philippe, Professeur des Universités, Université de Rouen

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. » [1]
[SEP]

**ANNEE UNIVERSITAIRE
2019 - 2020**

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel
GUERBET Professeur
Agnès LIARD Professeur
Guillaume SAVOYE**

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoît MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	HCN	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie Anesthésiologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX	HCN	Chirurgie Vasculaire
HUYBRECHTS		
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-	HCN	Anatomie
DUJARDIN		
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie
<u>PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE</u>		
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier

Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ –

Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

INTRODUCTION	20
I - Les évolutions de la réglementation relative aux recherches sur la personne humaine.	21
1. A l'échelle internationale	21
a) Le Code de Nuremberg de 1947.....	21
b) La déclaration d'Helsinki de 1964.....	22
c) La déclaration de Manille de 1981.....	24
d) Les bonnes pratiques cliniques.....	24
e) Les bonnes pratiques de fabrication.....	26
2. Au niveau Européen	26
a)La Convention sur les Droits de L'homme et de la biomédecine du conseil de l'Europe ..	26
b)La directive n° 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament	28
c) Le règlement n° 536/2014 du Parlement européen relatifs aux essais cliniques de médicament à usage humain	29
d) Le règlement général sur la protection des données : Règlement n° 2016/679 du Parlement Européen et du conseil du 27 avril 2016, relatif à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à leur libre circulation	48
3. A l'échelle nationale	56
a) La loi Informatique et Libertés de 1978.....	56
b) La loi Huriot-Serusclat de 1988.....	57
c) La loi relative à la politique de Santé publique de 2004.....	60
II- Le nouveau cadre juridique français : La loi Jardé.....	65
1. Généralités.....	65
2. Les différentes catégories de recherches	66
a) Les Recherches Interventionnelle (RI).....	67
b) Les Recherches Interventionnelles à Risques et Contraintes minimales (RIRCM).....	68
c) Les Recherches Non Interventionnelles (RNI)	70
3. Les cas particuliers et nouveautés de la loi Jardé.....	71
a) Recherche en situation d'urgence.....	71
b) Retrait de consentement.....	73
c) Les recherches en génétique.....	73
d) Les collections d'échantillons biologiques.....	74
e) La vigilance en recherche clinique.....	74
f) Les CPP	77

4. Les démarches et obligations réglementaires associées à chaque catégorie de recherches.....	78
a) Les procédures.....	78
b) La protection des personnes	80
5. L’articulation loi Jardé et Règlement : les difficultés	82
III) La loi Jardé et son application en pratique.....	84
1. Objectifs et critères de jugement.....	85
a) Objectif et critère de jugement principal	85
b) Objectifs et critères de jugement secondaire	86
6. Matériel et méthode.....	88
7. Analyses et Résultats	94
8. Discussion	97
a) Les délais de soumission de ma population d’étude n’ont pas été améliorés par la loi Jardé.....	97
b) Les délais d’approbation de ma population d’étude ont augmenté depuis la mise en application de la loi Jardé.....	98
9. Bilan et perspectives	99
CONCLUSION	105
ANNEXES:.....	106
BIBLIOGRAPHIE	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Champ de compétences de l'ANSM et du CPP.

Tableau 2 : Calendrier d'évaluation d'une demande d'autorisation d'essai clinique selon la phase pilote.

Tableau 3 : Calendrier prévu pour les procédures Fast-track 1 et Fast-track 2.

Tableau 4 : Obligation de déclaration du promoteur des données de vigilance des essais cliniques portant sur le médicament menées chez des Volontaires Malades (VM) et des Volontaires Sains (VS).

Tableau 5 : Obligation de déclaration du promoteur des données de vigilance des essais cliniques portant sur le médicament menées chez des Volontaires Sains (VS).

Tableau 6 ; Obligation de déclaration du promoteur des faits nouveaux et mesures urgences de sécurité des essais portant sur le médicament chez des volontaires Malades (VM) et des Volontaires Sains (VS).

Tableau 7: Exigences réglementaires requises pour les Recherches interventionnelles

Tableau 8 : Exigences requises pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minime

Tableau 9 : Exigences règlementaires requises pour les RNI

Tableau 10 : Revue des données (base de données brute) des 5 items indispensables

Tableau 11 : Comparaison des pourcentages de données manquantes entre la base de donnée brute et la base de donnée finale.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Délais d'instructions d'une demande d'AEC suivant le règlement 536/2014.

Figure 2 : Procédure d'évaluation de la demande d'autorisation d'essais cliniques.

Figure 3 : Les différentes procédures de soumission de dossier de demande d'autorisation d'essai clinique portant sur le médicament.

Figure 4 : Les catégories de recherches définies selon la loi de santé publique de 2004.

Figure 5 : Les différentes catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH).

Figure 6 : Classification des Recherches Interventionnelles au sein de l'APHP

Figure 7 : Evolution des catégories de recherches suite à la publication de la loi Jardé

Figure 8 : Critères d'exclusion et sélection de la population d'étude.

Figure 9 : Pourcentage d'étude contenue dans la base de données avant et après loi Jardé

Figure 10 : Nombre de recherche selon la typologie dans la base de données finale

Figure 11 : résultats des délais réglementaires de la 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} enquête du LEEM concernant l'attractivité de la France en recherche clinique.

Figure 12 : Les délais réglementaires : résultats de l'étude portant sur les RBM (A), RI (A), RSCM et RIRCM

INDEX DES ABBREVIATIONS

AC : Autorité Compétente

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMM : Association Médicale Mondiale

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de Santé

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

BID : Bénéfice Individuel Direct

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CE : Conseil de l'Europe

CCPPRB : Comité Consultatif de protection des Personnes en Recherche Biomédicale

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CIOMS : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales

CMP : Commission Mixte Parlementaire

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO : Contract Research Organisation

CSP : Code de la Santé Publique

EC : Essai Clinique

DPIA : Data Protection Impact Assessment : Analyse d'impact relative à la Protection des Données

DPO : Délégué à la Protection des Données

EIG : Evènement indésirable grave

EIGI : Evènement indésirable grave inattendu

EIVP : Etude d'Impact sur la Vie Privée

EMA : Agence Européenne du Médicament

EMc : Etat Membre concerné

EMR : Etat Membre Rapporteur

Eudra-CT : European Clinical Trial Database

G29 : Groupe de travail Article 29 sur la protection des données

ICH : International Conference on Harmonisation

IDRCB : numéro d'identification de la recherche pour les RIPH n'impliquant pas de médicament.

INSEE : Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LIL : Loi Informatique et Libertés

MR : Méthodologie de Référence

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTTPI : Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels

RBM : Recherche Biomédicale

RGPD : Règlement Général de la Protection des Données

RI : Recherche Interventionnelle

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RIRCM : Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales

RNI : Recherche non interventionnelles

RSC : Recherche en Soins courants

SAFARI : Système Automatisé pour les Fichiers Administratifs et le Répertoire des Individus

SUSAR : Serious Unexpected Serious Adverse Event

UE : Union Européenne

UMP : Union pour un Mouvement Populaire

WMA : World Mondial Organisation

INTRODUCTION

La recherche clinique est un domaine de plus en plus règlementé, permettant de conduire des recherches de qualité tout en garantissant la sécurité, la protection et les droits des personnes y participant.

Depuis le Code de Nuremberg de 1947 qui avait posé les premiers principes éthiques, de multiples évolutions législatives et réglementaires récentes apportent de nouvelles notions, responsabilités et obligations pour les acteurs de la recherche clinique.

En 2001 a été publiée la première directive européenne relative à la recherche clinique. Puis la France a adoptée la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine en 2012, deux ans avant la publication du règlement européen relatif aux essais cliniques portant sur le médicament. La France a ensuite été marquée en 2016 par la mise en application de la loi Jardé et en 2019 par le Règlement Général sur la Protection des Données.

La loi Jardé a été adoptée dans l'objectif d'apporter un cadre juridique unique à l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine, d'harmoniser les procédures de soumission et d'autorisation des projets de recherche et ainsi de réduire les délais réglementaires.

Trois ans après la publication de ses décrets d'application, la loi ne semble pas encore avoir démontré les bénéfices espérés notamment en terme de réduction de délais. Or la recherche clinique en France est stratégique et présente premièrement un enjeu individuel pour le patient qui peut ainsi avoir accès à de nouveaux traitements et disposer d'un meilleur suivi, mais également un enjeu de Santé publique ainsi qu'un enjeu territorial apportant dynamisme et attractivité à notre pays.

Après une synthèse sur l'évolution et les différents textes législatifs et réglementaires au niveau international, européen puis national, je présenterai l'exploitation de la base de données de la DRCI de l'APHP afin de tenter de répondre à la question qui se pose aujourd'hui : la loi Jardé a-t-elle réellement permis de faciliter la mise en place de projet de recherche notamment en réduisant les délais réglementaires ?

I - Les évolutions de la réglementation relative aux recherches sur la personne humaine.

1. A l'échelle internationale

a) Le Code de Nuremberg de 1947.

Le Code de Nuremberg découle directement du procès de Nuremberg durant lequel ont été jugés les médecins nazis qui s'étaient livrés à des expérimentations chez l'Homme, en particulier chez les détenus des camps de concentration et ainsi jugés pour « crime contre l'Humanité ».

Le Code de Nuremberg constitue la base de la bioéthique actuelle et a défini les principes fondamentaux auxquels doivent satisfaire les expérimentations pratiquées chez l'être humain afin d'être considérées comme « acceptables » d'un point de vue morale, éthique et légal.

C'est ainsi qu'a été publiée en août 1947, par le Tribunal militaire américain ayant jugé les 23 médecins, la liste des dix principes fondamentaux suivants qui constituent le Code de Nuremberg afin d'apprécier le caractère licite ou illicite des expérimentations humaines.

- 1) L'obtention d'un consentement volontaire du malade est essentielle ;
- 2) L'expérimentation doit apporter des résultats bénéfiques, utiles pour la société et impossibles à obtenir par d'autres moyens ;
- 3) L'expérimentation doit être fondée sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de la maladie afin qu'elle soit justifiée ;
- 4) L'expérience doit être conduite afin d'éviter toute souffrance physique et mentale ;
- 5) Aucune expérience ne doit être réalisée lorsque, a priori, il y a des raisons de croire que la mort ou des blessures surviendront ;
- 6) Le niveau de risque encouru ne doit jamais excéder celui de l'importance humaine du problème que doit résoudre l'expérience (rapport risques/bénéfices) ;
- 7) Afin de protéger le sujet lors de l'expérience, des dispositions doivent être prises et des moyens fournis ;
- 8) Les expérimentations ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées ;
- 9) Le sujet participant à l'expérience doit être libre de mettre fin à cette dernière ;

- 10) Pendant le déroulement de l'expérience, le scientifique doit interrompre l'expérience s'il juge que cette dernière pourrait entraîner des blessures ou la mort pour le sujet.

Ainsi, le Code de Nuremberg, jalon fondateur dans l'histoire de l'éthique, a posé le principe de primauté de la personne par rapport aux intérêts de la science.

b) La déclaration d'Helsinki de 1964.

L'association Médicale Mondiale (WMA ou AMM)¹, organisation internationale fondée en 1947, a pour principale mission d'établir un consensus relatif aux grands principes éthiques. Ainsi a été adoptée la déclaration d'Helsinki² en juin 1964 et amendée à 7 reprises, dont le dernier a eu lieu en 2013 lors de la 64^e Assemblée générale de l'AMM au Brésil. Cette déclaration définit les principes de l'éthique applicables à la recherche biomédicale. Cette déclaration adresse des recommandations aux médecins et personnes scientifiquement qualifiées pour participer à la conduite d'expérimentations sur des êtres humains. Elle se présente comme un guide universel pour la recherche clinique et possède beaucoup plus d'influence dans le monde de la recherche que le Code de Nuremberg.

Les grands principes établis en 1964 sont :

- L'expérimentation doit avoir été préalablement réalisée en laboratoire et sur l'animal ;
- L'obligation de soumettre un protocole expérimental à un comité d'éthique indépendant pour examen, commentaire, avis et approbation ;
- Le rôle du médecin, son devoir de veiller sur la santé de ses patients, de respecter la vie, la dignité et l'intimité. Ainsi que la non exemption de ses responsabilités pénale, civile et déontologique ;
- Les principes de bienfaisance et de non-malfaisance en rappelant que le médecin doit considérer la santé de ses patients comme son « premier souci » ;
- la santé du patient prime toujours sur l'intérêt de la science et de la société ;
- Le respect de l'intégrité physique et mentale ainsi que de la vie privée des personnes participantes ;

¹ <https://www.wma.net/fr/>

² <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

- l'objectif essentiel de la recherche doit contribuer à l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention ainsi que l'amélioration de la compréhension des causes et des mécanismes des pathologies ;
- L'importance de la distinction des recherches à but thérapeutique ou sans but thérapeutique ;
- Le respect de l'exactitude des résultats de l'expérience avec un comité de lecture ;
- La compétence des personnes conduisant des recherches chez l'Homme ;
- Le principe de consentement et l'exception pour les patients incapables.

Comme énoncé dans le Code de Nuremberg, toute personne participant à une expérimentation doit donner son consentement. La déclaration d'Helsinki apporte une exception à ce principe et prévoit que si le sujet est dans l'incapacité de donner son consentement, celui-ci peut être fourni, par écrit, par le responsable légal du sujet.

La déclaration a également introduit l'évaluation par des comités d'éthique des projets de recherche. Ainsi, elle explicite les critères de recevabilité et d'acceptabilité de ces derniers.

L'évolution de cette déclaration a favorisé le développement de la recherche clinique et ceci avec le souci de dignité, de justice et de loyauté.

Depuis 2016, la déclaration d'Helsinki est complétée par la déclaration de Taipei³ concernant les considérations éthiques des bases de données de santé et des biobanques. La recherche évolue avec des bases de données et de collection d'échantillons biologiques de plus en plus importantes permettant ainsi le développement de nouvelles stratégies et modèles de recherche. Le développement de ces bases présente des risques et c'est ainsi que la déclaration de Taipei établit un équilibre entre les droits des donateurs et l'utilisation de ces bases de données et d'échantillons biologiques permettant aujourd'hui d'améliorer les connaissances dans le domaine de la santé.

³ <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-de-taipei/>

c) La déclaration de Manille de 1981.

Le CIOMS⁴ (Conseil des Organisations Internationales des Sciences médicales) a entrepris, en coopération avec l’OMS⁵, l’élaboration de directives pour indiquer la mise en application des principes éthiques en recherche biomédicale chez l’être humain, tels qu’ils sont définis dans la déclaration d’Helsinki.

Ces lignes directives aident, en posant des normes internationales, les pays en voie de développement afin de limiter les dérives parfois constatées aux cours d’essais cliniques dans ces pays où la réglementation est « inexistante ou trop permissive », et ceci en prenant en compte leur culture, leurs conditions socio-économiques et les législations nationales. Ainsi, la déclaration de Manille de 1981 apporte un cadre politique à la Déclaration d’Helsinki.

d) Les bonnes pratiques cliniques

Les Bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d’exigence de qualité dans les domaines éthique et scientifique concernant l’élaboration et la planification, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, le recueil des données ainsi que l’analyse et l’expression des résultats issus des essais cliniques.

Elles sont reconnues au niveau international et ont pour objectifs de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes se prêtant à la recherche ainsi que de garantir la crédibilité des données issues de ces dernières. Dans ce contexte, on entend par crédibilité : l’intégrité, l’authenticité, la précision, l’exactitude et la possibilité de vérifier ces données.

Elles fixent les responsabilités des grands acteurs de la recherche clinique tels que le promoteur, les investigateurs mais également les comités d’éthique.

Les BPC, entrées en vigueur au sein de l’Union Européenne en juillet 1991, sont non contraignantes au niveau international mais elles ont été conçues pour être appliquées dans le monde entier. Elles peuvent donc varier selon les pays, notamment quant à leur contenu et

4 <https://cioms.ch/>

5 <https://www.who.int/fr>

leur importance. Mais toutes s'accordent sur les principes et les conditions à satisfaire pour assurer l'intégrité éthique et scientifique des projets de recherche.

C'est en 1997 que la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement de médicament à usage humain a élaboré des recommandations concernant ces Bonnes Pratiques Cliniques. Ces recommandations constituent un standard accepté mondialement pour la gestion des projets de recherche et constituent un texte de référence pour les BPC.

Ces « ICH Guidelines for GCP »⁶ sont issues d'une initiative commune entre les représentants des industries pharmaceutiques et les autorités réglementaires de l'Europe, des Etats Unis et du Japon.

Les BPC sont obligatoires, elles sont mentionnées à l'article L. 1121-3 du CSP⁷.

Au niveau de l'Union Européenne, les BPC ont été reprises par la directive européenne n° 2001/20/CE⁸ du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais de médicament à usage humain.

Puis en France, c'est le 24 novembre 2006 qu'a été publiée la décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain⁹, elles sont le reflet des ICH E6.

⁶https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf

⁷ <https://www.legifrance.gouv.fr>

⁸ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament à usage humain. JOUE L 121 du 1 mai 2001.

⁹ <https://www.legifrance.gouv.fr/>

e) Les bonnes pratiques de fabrication¹⁰

Elles sont issues de la décision du 29 novembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication.

Comme tout médicament, les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication afin de garantir la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et de s'assurer que les résultats issus de cette dernière ne sont pas affectés par des conditions non satisfaisantes de fabrication pouvant impacter la qualité, l'efficacité ou la sécurité.

La fabrication d'un médicament expérimental se relève plus complexe que celle d'un médicament disposant d'une AMM du fait d'un manque de connaissances concernant sa toxicité et son efficacité. De plus, le design de l'essai clinique peut demander à réaliser une randomisation avec plusieurs bras de traitement différents, des conditionnements différents et une éventuelle mise en insu avec un risque de mélange de produit.

Il est donc essentiel de se conformer aux BPF qui présentent les directives concernant le personnel, les locaux, les instructions de conditionnements d'étiquetage et de destruction.

2. Au niveau Européen

a) La Convention sur les Droits de L'homme et de la biomédecine du conseil de l'Europe¹¹

Conscients du développement rapide de la médecine et de la biologie ainsi que de la nécessité de protéger l'être humain et sa dignité, plusieurs pays dont la France ont établi la convention d'Oviedo, texte juridique contraignant international visant à garantir la protection des droits de l'Homme et la dignité humaine dans le domaine biomédical.

Cette convention permet pour la première fois de répondre au niveau international à des questions soulevées par la biomédecine relatives aux droits de l'Homme. Elle reprend les principes de la Déclaration des droits de l'Homme et se base sur le principe que l'intérêt de l'être humain prime toujours sur celui de la science.

¹⁰ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf_de_ansm.pdf

¹¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026151968&categorieLien=id>

Elle a été adoptée le 4 avril 1997 à Oviedo, en Espagne, sous l'égide du Conseil de l'Europe et est entrée en vigueur le premier décembre 1999.

Il s'agit en réalité d'un ensemble de principes que les états signataires s'engagent à respecter. Cette Convention a été approuvée par la France en 2011 et est entrée en vigueur le 1 avril 2012, autorisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011.

Elle établit des principes importants tel quel le consentement éclairé et la possibilité de le retirer à tout moment pour les recherches avec intervention médicale, le droit à l'information et le respect de la dignité.

Elle établit également d'autres principes comme l'interdiction du prélèvement d'organes ou de tissus non régénérables sur une personne n'ayant pas la capacité à consentir, l'interdiction de vendre tout ou partie du corps humain et l'interdiction de réaliser des interventions sur le génome humain hormis si elles sont réalisées à des fins préventives, diagnostiques ou thérapeutiques. Toute intervention ayant pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance est interdite.

Concernant le consentement, elle prévoit des modalités précises pour les personnes n'ayant pas la capacité à consentir à une recherche. Ainsi, selon l'article 17 de la convention, une recherche ne peut être entreprise sur une personne n'ayant pas la capacité d'y consentir uniquement si les résultats attendus de la recherche comportent un bénéfice réel et direct pour sa santé, si la recherche ne peut être effectuée avec une efficacité comparable sur des sujets capables d'y consentir, si la personne n'y oppose pas de refus, si une autorisation a été donnée par son représentant, une autorité ou une instance désignée par la loi.

Bien que la convention d'Oviedo représente le premier « instrument juridique européen relatif aux droits des patients » et qu'elle a eu une influence non négligeable sur les pratiques et législations au niveau international, elle présente quelques limites notamment face à de nouvelles évolutions de la médecine comme la génétique.

b) La directive n° 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament¹²

Adoptée en 2001, cette directive a pour principal objectif d'harmoniser les pratiques appliquées à la réalisation et à la conduite des essais cliniques et ainsi de maintenir l'attractivité européenne concernant la recherche clinique. Cette nécessité d'harmoniser les pratiques s'est avérée d'autant plus importante du fait de l'arrivée en 2004 de 10 pays de l'Europe de l'Est au sein de l'Union Européenne.

En France, la directive n° 2001/20/CE a motivé l'adoption de la loi de Santé Publique de 2004. En effet, la loi de Santé Publique a modifiée la loi Huriet-Sérusclat de 1988 et prend en compte les différentes dispositions de la directive.

Cette directive s'applique aux essais interventionnels, de phase I à IV, portant sur un médicament (comme définis dans l'article 1^{er} de la directive 65/65/CE) et mis en place par un promoteur institutionnel, industriel ou par un investigateur.

Comme dit précédemment, le principal objectif porte sur l'harmonisation des procédures de lancement et de conduite des essais cliniques entre les Etats Membres.

Mais la directive a également comme objectif d'harmoniser les pré-requis relatifs à la pharmacovigilance, d'améliorer la circulation des médicaments expérimentaux au sein de l'Union Européenne, de définir un cadre conforme aux BPC et BPF pour la conduite des essais cliniques et d'améliorer la transparence entre les états membres avec l'élaboration de deux grandes bases de données que sont EudraCT et EudraVigilance.

S'ajoutent à cette directive, de nombreux textes permettant d'apporter un cadre pratique afin de satisfaire les pré-requis énoncés dans cette dernière.

Le bilan de cette directive, dont les notions de consentement, de sécurité, de protection des participants sont essentielles, se révèle positif comme décrit par Mr Jean-Louis Lorrain (ancien sénateur UMP) avec une amélioration de la sécurité des personnes participantes à la

¹² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf

recherche, de la validité éthique des essais cliniques ainsi que de la fiabilité des données issues de ces derniers.

Bien que la directive n° 2001/20/CE constitue un texte fondateur de la législation européenne et qu'elle a permis l'amélioration de la qualité des essais cliniques, il en résulte un cadre législatif lourd avec des formalités administratives complexes, ceci entraînant un retrait notamment de la France dans le domaine des essais cliniques ainsi qu'une fuite de ces derniers hors de l'union européenne.

De plus, toute directive doit être transposée en droit national, de ce fait chaque état membre met en place ses propres dispositions afin de satisfaire aux exigences de la directive. Ainsi, bien que la directive a permis, en partie, une harmonisation, ils en demeurent des divergences certaines entre les Etats Membres.

C'est dans ce contexte qu'a été abrogée la directive par la publication du règlement n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Ce règlement vise, en simplifiant les démarches administratives, à redynamiser et encourager la recherche clinique au sein de l'Union Européenne.

c) Le règlement n° 536/2014 du Parlement européen relatifs aux essais cliniques de médicament à usage humain¹³

i. Généralités

C'est face à une diminution des essais cliniques au sein de l'Union Européenne et à un retard dans leur réalisation que la Commission Européenne, en juillet 2012, présente une proposition de règlement européen relatif aux essais cliniques. Ce règlement européen sera adopté par une majeure partie des eurodéputés lors d'une séance plénière le 2 avril 2014 et la version sera publiée au journal officiel le 27/05/2014.

Ce règlement, dont la mise en application était initialement prévue en mai 2016 est longuement retardé du fait qu'il nécessite la mise en place d'une infrastructure informatique, le portail unique européen. Ce portail unique devrait être mis en place courant 2019 mais le

¹³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>

déménagement de l'EMA à Amsterdam suite au Brexit risque de repousser à 2020 sa mise en place effective.

Le règlement est d'application directe en France, il ne nécessite aucune transposition en droit national. Cependant une articulation avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012, appelée loi Jardé sera nécessaire.

L'objectif principal de ce règlement est d'harmoniser les procédures afin d'obtenir une autorisation d'essai clinique. En effet, suite à la directive n° 2001/20/CE, la réglementation relative aux essais cliniques n'a été que partiellement harmonisée, ceci constituant un véritable obstacle à la bonne conduite des essais cliniques multinationaux.

Or, il est aujourd'hui essentiel d'encourager le maximum d'Etats membres à participer et à entreprendre des essais cliniques, afin d'obtenir un nombre suffisamment important de patients et obtenir des essais de qualité, d'autant plus que certains essais cliniques portent sur des populations spécifiques et qu'ils ne pourraient être réalisés s'ils étaient menés dans un seul pays.

Ce règlement a également pour objectif de simplifier la procédure d'autorisation d'essai clinique, d'harmoniser l'évaluation des demandes, de minimiser les spécificités nationales et les charges administratives des promoteurs ainsi que de renforcer l'attractivité et la transparence des essais cliniques en Europe.

Le règlement n° 536/2014 permettra une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes des promoteurs pour tout essai réalisé dans un ou plusieurs états membres de l'UE. Le portail unique européen permettra de simplifier les démarches et d'éviter toute communication d'informations identiques et répétées.

Associée au portail unique, une base de données centralisera toutes les informations relatives aux essais cliniques soumis par les promoteurs et sera gérée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Cette base de données, pour favoriser la transparence, sera accessible au public tout en protégeant les données à caractère personnel, les données commerciales confidentielles permettant un contrôle efficace des essais cliniques.

Il convient que tout essai mené dans un seul Etat membre suive la même procédure de soumission, en passant par le portail unique. En effet, ils sont tout aussi importants que les essais multinationaux pour l'avancée de la recherche européenne.

ii. Champ d'application

Ce règlement concerne toutes les recherches interventionnelles nationales et multinationales portant sur un médicament (y compris les médicaments de thérapie innovante) qu'elles soient monocentriques ou multicentriques.

iii. De nouvelles notions

Le règlement européen n°536/2014 apporte les notions d' « essais cliniques à faible niveau d'intervention », de « co-promotion » et les recherches en situation d'urgence.

1) Les essais cliniques à faible niveau d'intervention.

Ces essais correspondent à des essais menés avec un médicament expérimental ayant déjà été évalué, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, utilisé conformément à son AMM ou utilisé selon un consensus scientifique validé reposant sur des données de la littérature scientifique. Ces essais présentent un risque minimal pour le patient par rapport à la pratique médicale habituelle.

Ces essais à faible niveau d'intervention sont souvent très importants pour évaluer les traitements et les méthodes diagnostiques afin d'optimiser leur utilisation et ainsi garantir un niveau plus élevé de sécurité. C'est pourquoi ces essais ne devraient pas être soumis à des règles aussi strictes que les essais dont l'intervention fait encourir plus de risque pour la personne y participant. Ils doivent néanmoins faire l'objet de la même procédure de demande que les autres essais. Ce statut d'essais cliniques à faible niveau d'intervention doit être justifié par le promoteur.

2) La notion de « co-promotion »

Le règlement définit un promoteur comme « une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique ». Le règlement introduit la possibilité d'établir une « co-promotion » et

précise que dans le cas où un essai clinique implique différents promoteurs, chacun dispose des responsabilités de promoteur sauf si un contrat écrit a été établi afin de définir les responsabilités de chacun. Une responsabilité non attribuée à un promoteur identifié incombe donc à tous.

Tous les promoteurs sont responsables de la désignation d'un promoteur qui devra s'assurer du respect des obligations règlementaires, d'un promoteur chargé d'être le point de contact pour recevoir l'ensemble des questions des différents Etats membres ainsi que des investigateurs et des participants et enfin d'un promoteur chargé d'appliquer les mesures correctives telles que la suspension temporaire ou définitive d'un essai clinique ou bien la modification du protocole lorsque ce dernier estime que les exigences et obligations ne sont plus respectées.

La co-promotion peut offrir plusieurs avantages pour les promoteurs participant à l'essai clinique. En effet, la répartition des responsabilités relatives à la gestion de l'essai permet d'alléger la charge de travail de chacun, leur permettant ainsi d'optimiser leurs activités et de participer à davantage de projets.

De plus, il existe différentes aides financières possibles pour la promotion des essais cliniques dont des aides de l'Etat. Ainsi, un projet en co-promotion peut se voir recevoir plusieurs aides financières venant de différents Etats membres participants.

3) Recherche en situation d'urgence

Comme défini par l'article 35 du règlement, il est possible d'inclure dans un essai un patient dit en « situation d'urgence » du fait de son incapacité à recevoir l'information et de consentir à la recherche.

Une recherche peut être menée en situation d'urgence, c'est-à-dire sans l'obtention d'un consentement préalable du participant ou de son représentant légal, uniquement si :

- Il y a des raisons scientifiques de penser que la participation du sujet lui apportera un bénéfice direct ;
- Il est impossible d'informer le représentant légal et d'obtenir son consentement ;
- L'essai clinique se rapporte à la condition médicale du participant ;

- L'essai clinique comporte un risque minimal ainsi que des contraintes minimales pour le participant, par rapport à la prise en charge médicale habituelle.

A la suite de la recherche, il convient de rechercher le consentement du représentant légal si le participant n'est pas en mesure de donner le sien, puis de rechercher le consentement du participant.

Lorsque le participant, ou le cas échant, son représentant légal, ne consent pas, il doit être informé de son droit de s'opposer à l'utilisation des données recueillies dans le cadre de l'essai clinique.

iv. La procédure d'évaluation d'autorisation d'essais cliniques.

1) La demande d'autorisation d'essai clinique.

Actuellement, lorsqu'un promoteur souhaite mettre en place un essai clinique dans plusieurs états membres, il est dans l'obligation de soumettre un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique dans chacun de ces états. Ce point constitue un obstacle à la promotion de la recherche clinique car il entraîne pour le promoteur une lourde charge administrative.

Le règlement, ayant pour principal objectif de redynamiser la recherche clinique en allégeant les démarches administratives propose ainsi que la demande d'autorisation d'essai clinique conduit dans plusieurs états se fasse par l'intermédiaire de la désignation d'un seul et unique état membre rapporteur (EMR) qui fera une évaluation scientifique du dossier pour l'ensemble des états membres concernés (EMc). Ainsi le promoteur soumet son dossier de demande d'autorisation une seule fois, via le portail unique appelé également le portail de l'Union et propose un Etat membre qui sera le rapporteur.

Cette évaluation par un seul état membre permet de simplifier cette démarche réglementaire mais présente certaines limites. En effet, la désignation de l'Etat membre rapporteur est relative au promoteur et ce dernier peut avoir des difficultés pour le définir. C'est pourquoi ont été établies par le Groupe de Consultation des Essais Cliniques (CGEC) des recommandations sur les critères relatifs à la sélection d'un Etat membre rapporteur.

De plus, la décision finale d'autorisation ou non de l'essai clinique revenant à l'Etat membre rapporteur, les Etats membres concernés se voient très limités lorsqu'ils n'approuvent pas cette décision. En effet, le règlement ne prévoit que deux cas dans lesquels un Etat membre concerné peut retirer sa participation à l'essai clinique s'il n'approuve pas la décision :

- si les différences d'avis entre l'EMR et l'EMc peuvent entraîner un traitement de qualité moindre pour le patient ;
- si l'essai clinique porte sur un ou des médicament(s) issu(s) de cellules souches.

Afin d'obtenir une autorisation d'essai clinique, le promoteur dépose son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique sur le portail de l'UE. C'est en déposant son dossier que le promoteur émet sa proposition d'EMR. Ce dernier peut refuser d'être EMR, auquel cas l'ensemble des EMc et le promoteur doivent en être informés dans un délai de 3 jours à compter de la date de dépôt du dossier. Ainsi, sera faite une autre proposition d'EMR.

L'Etat membre acceptant d'être l'EMR doit le confirmer à l'ensemble des EMc ainsi qu'au promoteur et doit valider le dossier quant à sa complétude et sa conformité via le portail et cela dans un délai de 6 jours à compter de la date de dépôt du dossier. En cas de non-information relative au dossier de l'EMR au promoteur, le dossier est considéré complet et conforme.

Si l'EMR considère que le dossier n'est pas conforme au titre du règlement, qu'il est incomplet ou qu'il n'entre pas dans le champ d'application du règlement, il doit informer le promoteur qui disposera d'un délai de 10 jours pour compléter son dossier ou adresser ses observations. Puis l'EMR dispose d'un délai de 5 jours à compter de la date de réception du retour du promoteur pour informer ce dernier quant à la conformité du dossier. Si l'EMR n'informe pas le promoteur, le dossier est considéré complet et conforme.

Si le promoteur n'apporte pas de retour suite à la demande de l'EMR, la demande d'AEC devient caduque.

Une fois que le dépôt du dossier a été réalisé, qu'un Etat membre a été désigné comme rapporteur et que le dossier a été validé par ce dernier, le dossier va être évalué. Suite à la mise en application de ce règlement, toute demande d'autorisation d'essai clinique sera

réalisée en deux parties, de façon parallèle ou séquentielle avec une première partie scientifique et une deuxième partie éthique.

2) L'évaluation scientifique

L'évaluation scientifique est réalisée par l'EMR seul. Il évalue la pertinence de l'essai clinique notamment les bénéfices attendus pour le participant, la population à l'étude et sa représentativité par rapport à la population à traiter, l'état actuel des connaissances, le médicament expérimental, la méthodologie de l'essai, les tests statistiques prévus, les critères d'évaluation des objectifs de l'essai, les mesures de sécurité avec les mesures de minimisation du risque, les mesures de suivi et les modalités de notification ainsi que les mesures de pharmacovigilance.

Si le promoteur soumet son dossier en indiquant que l'essai est de catégorie « essai clinique à faible niveau d'intervention », l'EMR devra évaluer et confirmer que l'essai correspond à cette catégorie.

L'EMR rédige un rapport d'évaluation qui amène à l'une des trois conclusions suivantes :

- essai clinique accepté au regard des exigences du règlement ;
- essai clinique accepté au regard des exigences du règlement sous conditions de respect de conditions spécifiques citées dans le rapport d'évaluation ;
- essai clinique non accepté au regard des exigences du règlement ;

Ce rapport d'évaluation est transmis via le portail de l'UE au promoteur ainsi qu'à l'ensemble des EMc dans un délai de 45 jours à compter de la date de validation du dossier.

Ce délai de 45 jours se compose de trois phases d'évaluation :

- La phase d'évaluation initiale : lors de cette phase, l'EMR dispose d'un délai de 26 jours à compter de la date de validation du dossier pour faire une proposition d'un rapport d'évaluation à l'ensemble des EMc ;
- La phase d'examen coordonné : lors de cette phase, les EMc disposent d'un délai de 12 jours à compter de la date de fin de la phase initiale pour émettre leurs avis et commentaires relatifs au rapport d'évaluation proposé par l'EMR ;

- La phase de consolidation : lors de cette phase, l'EMR dispose d'un délai de 7 jours à compter de la fin de la phase d'examen coordonné pour prendre en compte les avis et commentaires des EMc, finaliser son rapport d'évaluation décrivant la prise en compte de ces avis et commentaires et transmettre ce rapport final au promoteur et aux EMc.

L'EMR peut demander un délai d'évaluation supplémentaire dans le cas où l'essai clinique porte sur un médicament de thérapie innovante ou un médicament décrit au point 1 de l'annexe du règlement afin d'obtenir un avis d'expert.

L'EMR peut également obtenir un délai d'évaluation supplémentaire de 31 jours afin d'obtenir des informations complémentaires par le promoteur lorsque cela est nécessaire. Dès que le promoteur reçoit cette demande d'informations complémentaires, il dispose d'un délai de 12 jours pour envoyer les informations qui seront évaluées par l'ensemble des EMc. Les EMc disposent d'un délai de 12 jours également pour réaliser cette phase d'examen coordonné en prenant en compte les informations complémentaires reçues. Puis la phase de consolidation avec la transmission du rapport final d'évaluation par l'EMR doit se faire dans un délai de 7 jours.

Si le promoteur ne répond pas à cette demande d'information, la demande d'AEC devient caduque.

3) L'évaluation éthique.

Cette évaluation se fait au niveau national, par chaque Etat membre impliqué dans la recherche. Cette évaluation vise à garantir la protection des personnes et porte sur les modalités de recrutement, sur l'information délivrée aux participants, les procédures de consentement éclairé, la qualification des investigateurs, la couverture par une assurance ainsi que les dispositions financières.

Chaque état membre concerné émet un rapport d'évaluation dans un délai de 45 jours à compter de la date de validation et transmet ce rapport comportant une conclusion au promoteur via le portail unique.

Un EMc peut, en cas de nécessité, adresser une demande d'informations complémentaires au promoteur. Une fois que le promoteur reçoit cette demande, il dispose d'un délai de 12 jours pour donner les informations à l'EMc. Puis ce dernier dispose d'un délai de 19 jours pour émettre son rapport final.

Si le promoteur ne répond pas dans les délais à la demande d'informations émise par l'EMc, le dossier devient caduque.

Chaque état membre doit rendre son rapport final d'évaluation dans un délai de 45 jours même dans le cas d'une demande d'informations complémentaires.

4) La décision finale

Une fois que l'évaluation scientifique et l'évaluation éthique sont réalisées, chaque EMc doit informer le promoteur par une notification via le portail unique. Cette notification se fait donc sous la forme d'une décision unique pour chacun des EMc et doit être effectuée dans un délai de 5 jours à compter de la date la plus tardive entre la date du rapport ou la date du dernier jour de l'évaluation de la partie éthique.

Si l'EMR conclut, à l'issue de l'évaluation scientifique, que la conduite de l'essai clinique est acceptée, ou acceptée sous réserve du respect de conditions spécifiques, cette conclusion sera celle des EMc.

Un EMc peut être en désaccord avec la conclusion de l'EMR en ce qui concerne la partie scientifique (dite I) mais uniquement dans l'une des situations suivantes :

- s'il considère que la participation à l'essai pourrait entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique habituelle ;
- en cas de violation du droit national ;
- en cas d'observation concernant la sécurité des participants, la fiabilité et la robustesse des données.

L'EMc qui conteste la décision de l'EMR doit communiquer son désaccord en joignant une justification détaillée qui devra également être transmise à l'ensemble des EMc et au promoteur.

La recherche sera autorisée de façon tacite en l'absence de réponse donnée par l'autorité nationale auprès du promoteur après 60 jours si aucune question n'a été posée ou après 91 jours dans le cas contraire.

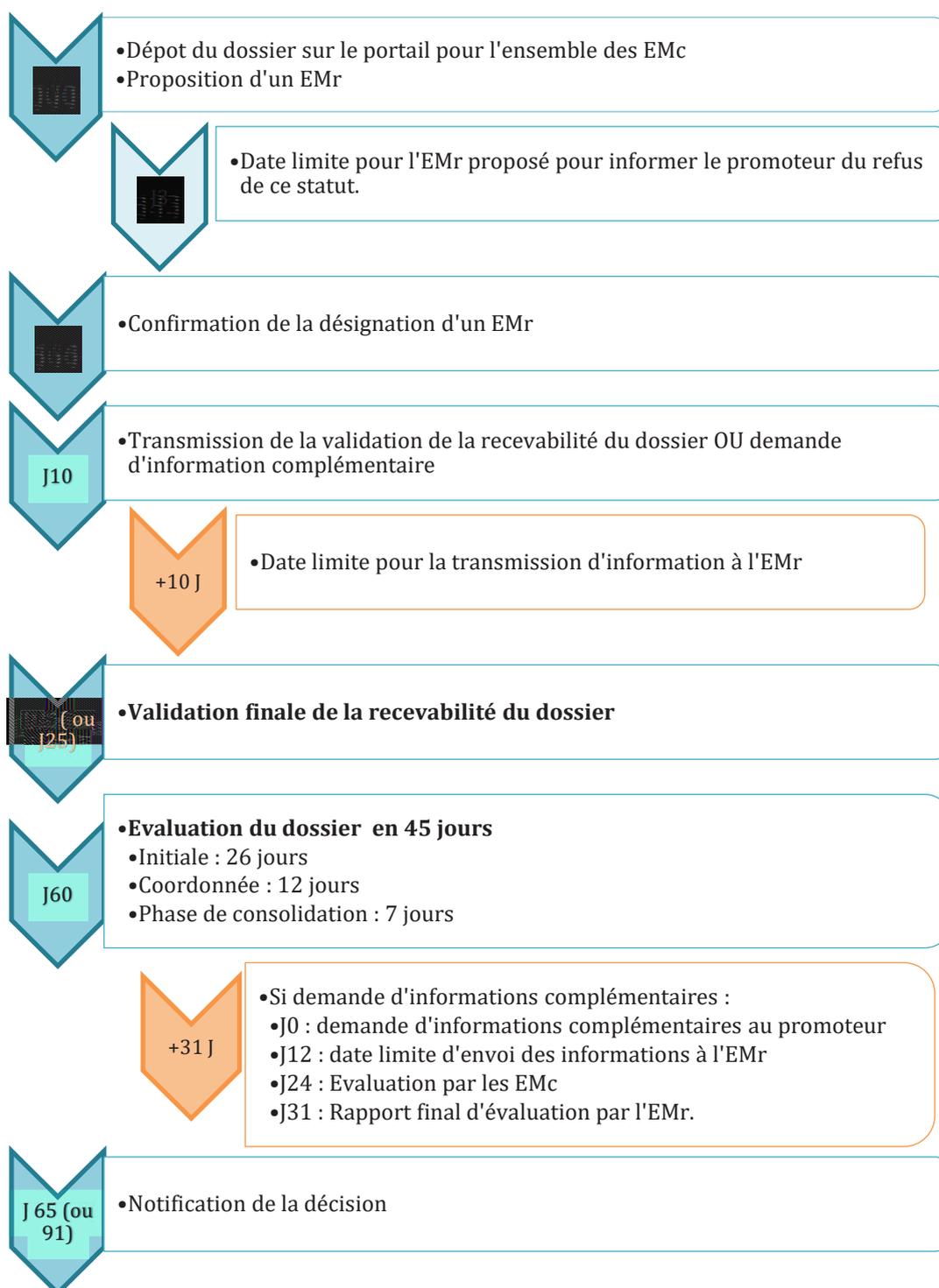


Figure 1 : Délais d'instructions d'une demande d'AEC suivant le règlement n°536/2014.

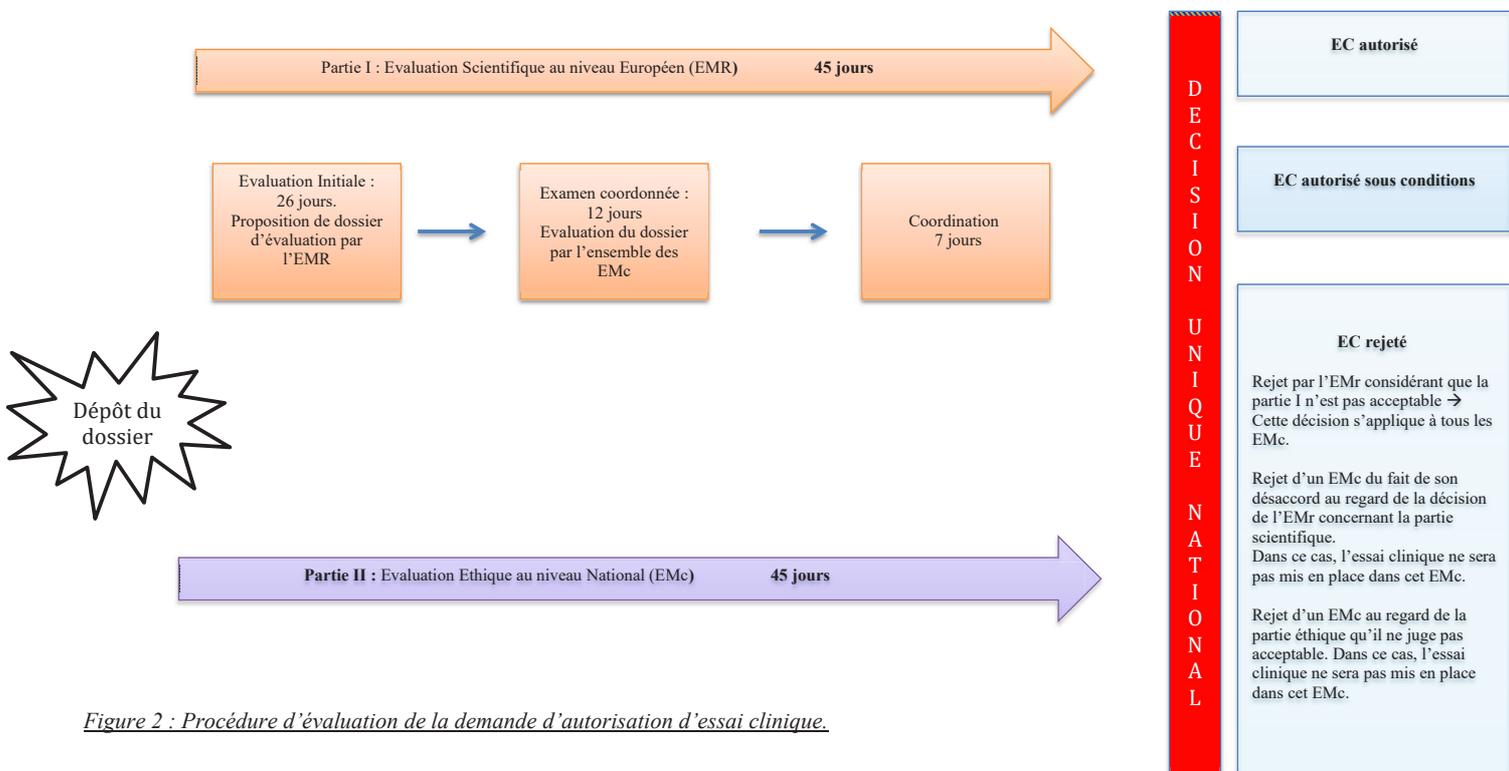


Figure 2 : Procédure d'évaluation de la demande d'autorisation d'essai clinique.

v. La phase pilote

Le règlement européen n° 536/2014 impose de nombreux changements au regard des compétences et responsabilités pour les promoteurs, les autorités de santé et les CPP.

C'est pour préparer au mieux la France que l'ANSM, en concertation avec les différents CPP, a mis en place une « phase pilote ». Cette phase de simulation a pour objectif d'anticiper les prochaines conditions d'organisation et de coordination des évaluations entre l'ANSM et les CPP.

Cette phase pilote concerne toute demande d'autorisation **initiale** d'essai clinique pour :

- tout essai clinique portant sur un médicament ;
- de phase 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
- de toute aire thérapeutique.

Elle est basée sur le volontariat. Tout promoteur, qu'il soit privé ou public peut donc choisir de soumettre son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique en simulant l'application des dispositions du règlement européen en suivant la phase pilote.

Suivant cette phase, toutes décisions rendues par l'ANSM et le CPP concerné seront réglementairement valides.

Se préparer à l'arrivée de ce règlement consiste dans un premier temps à déterminer qui est responsable de quoi, ceci en déterminant le champ de compétences de chacun.

	ANSM	CPP
Réglementation Actuelle : Articles L.1123-7 et L.1121-12 du CSP	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité des personnes - Evaluation scientifique (pertinence, rationnel, bénéfique/risque, qualité, sécurité des produits, conditions d'utilisation,...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement, périodes d'exclusion, indemnité). - Protocole : Assurance et responsabilité, protection des personnes. - Moyens : qualification des investigateurs, lieux de recherche.
Règlement Européen n° 536/2014	Partie I scientifique : Evaluation scientifique (pertinence, rationnel, bénéfique/risque, qualité, sécurité des produits, conditions d'utilisation, ...). Aspects méthodologiques.	Partie II éthique : <ul style="list-style-type: none"> - Protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement, périodes d'exclusion, indemnité). - Protocole : évaluation éthique, responsabilité et assurance, protection des personnes. - Moyens : qualification des investigateurs, lieux de recherche - Dispositions financières

Tableau 1: Champ de compétences de l'ANSM et du CPP.

Afin de simuler au mieux les délais d'instructions prévus par le règlement, la phase pilote a mis en place un calendrier précis et organisé autour de différentes dates importantes. Ce calendrier a été construit sur la base des délais imposés par le règlement européen. Ainsi, l'évaluation du dossier se fera en 36 jours si absence de question par l'autorité compétente et en 60 dans le cas contraire. Bien qu'il se rapproche du

calendrier fixé par le règlement, il a fallu adapter le calendrier de la phase pilote à la réglementation actuelle imposant un délai d’instruction de 60 jours.

Sans demande d’informations complémentaires	Avec demande d’informations complémentaires
J0 : Réception du dossier J7 : Notification de la recevabilité J33 : Fin d’évaluation J36 : Notification de la décision	J0 : Réception du dossier J7 : Notification de la recevabilité J33 : Envoi de demandes d’informations J45 : Délai maximal de réponse par le promoteur J57 : Fin de la période d’évaluation J60 : Notification de la décision.

Tableau 2 : Calendrier d’évaluation d’une demande d’autorisation d’essai clinique selon la phase pilote.

Il est important de souligner que les dates définies par ce calendrier ne sont pas juridiquement opposables. En effet, lors de la phase de simulation il est attendu des déviations de délais, mais cela ne doit pas constituer une cause de rejet de dossier par le CPP.

Au bilan réalisé deux ans après le début de la mise en place de cette phase pilote, l’ANSM a indiqué que 210 dossiers ont été soumis selon la procédure de la phase pilote et que 193 de ces dossiers ont été clôturés. Parmi ces 193 dossiers clôturés, 127 ont reçu une autorisation de conduite de l’essai clinique avec un délai moyen de 68,9 jours (moyenne des délais d’évaluation des dossiers avec et sans demandes d’informations)¹⁴.

vi. Le dispositif Fast-Track

En parallèle de la phase pilote, l’ANSM a également mis en place le dispositif « Fast-track ». Ce dispositif a pour objectif de préparer l’ANSM à être plus réactive notamment en vu de la mise en application du règlement n°536/2014. Il a également

¹⁴ <https://ansm.sante.fr/>

pour but d'améliorer la qualité des dossiers soumis afin de réduire les échanges intermédiaires avant la décision et ainsi de réduire les délais de demande d'autorisation.

Le dispositif fast-track comprend deux procédures distinctes. Une ayant pour objet de permettre un accès rapide aux traitements innovants pour les patients : il s'agit de la procédure « Fast-track 1 » appelée également « Accès à l'innovation ». L'autre procédure appelée « Fast-track 2 » ou « Soutien au développement » a pour objet de permettre la mise en place de nouveaux essais cliniques pourtant sur des molécules déjà connues.

Tout comme la phase pilote, ces procédures sont suivies sur la base du volontariat et concerne toute demande d'autorisation **initiale** d'essai clinique pour tout essai clinique portant sur un médicament, de phase 0, 1, 2, 3 ou 4 dans toute aire thérapeutique.

De même, toutes décisions rendues par l'ANSM sont règlementairement valides et les dates définies par ces procédures ne sont pas juridiquement opposables.

Tout promoteur, qu'il soit public ou privé peut donc soumettre son dossier de demande d'autorisation suivant le dispositif Fast-Track. Deux procédures sont alors proposées.

Pour pouvoir soumettre son dossier selon la procédure Fast-track 1 relative à l'accès rapide à l'innovation, la demande d'autorisation doit concerner un essai de phase précoce ou de phase 2 et porter sur l'onco-pédiatrie, l'hémato-pédiatrie ou encore les maladies rares.

La procédure FT1 ne peut pas être suivie pour les essais portant sur les volontaires sains, les essais de design complexe¹⁵ et les essais portant sur un MTI.

¹⁵ L'ANSM définit comme essai de « design complexe » les essais adaptatifs dont le protocole initial énonce les grandes lignes du projet sans précisément indiquer la population cible, la pathologie et qui peut être amené à évoluer suite à l'évolution et la disponibilité de nouveaux traitements ou la découverte de nouveaux biomarqueurs .

L'objectif de la procédure FT1 est de réaliser une évaluation de la demande en 40 jours, même en cas de questions destinées au promoteur.

Le dossier de demande peut être soumis selon la procédure FT2 relative au soutien au développement si l'essai porte sur une molécule ou une association de molécules déjà évaluées en France et cela dans la même indication et chez la même population cible. La procédure FT2 ne peut pas être suivie s'il s'agit du premier essai sur la molécule en France, si l'essai est de design complexe et s'il porte sur un MTI.

L'objectif de la procédure FT2 est de réaliser une évaluation de la demande en 25 jours, même en cas de questions destinées au promoteur.

Étapes	FT1	FT2
• Notification de la recevabilité.	J5	J5
• Première évaluation et formulation de questions aux promoteurs.	J21	J14
• Le promoteur dispose d'un délai de 8 jours pour répondre.	J29	J22
• Evaluation des réponses et notification de la décision	J40	J25

Tableau 3: Calendrier prévu pour les procédures Fast-track 1 et Fast-track 2.

La phase « test » de ce dispositif a débuté en septembre 2018 pour une durée de 3 mois. A l'issue de ces trois mois, 4 demandes d'autorisation ont été enregistrées. Ces 4 demandes ont été réalisées par des promoteurs industriels uniquement et portant principalement sur l'accès à l'innovation.

Cette phase de test n'est donc pas représentative et l'ANSM semble douter de la réelle réduction des délais du fait que les dossiers de soumission sont pour la majorité incomplets et induisent donc plusieurs échanges avant la décision.

Ce faible nombre de dossiers soumis selon cette procédure peut s'expliquer par le fait qu'elle n'est pas compatible avec la phase pilote du règlement et que parallèlement à la création de ces nouvelles procédures les promoteurs ont dû s'adapter au RGPD.

Cependant, le bilan de cette phase a montré que les autorisations ont été délivrées en accord avec le calendrier prévu.

Face à ce faible nombre de dossier, l'ANSM a décidé de conduire une seconde phase test de 3 mois et d'élargir le périmètre de ces procédures aux essais de design complexe et aux essais portant sur un MTI.

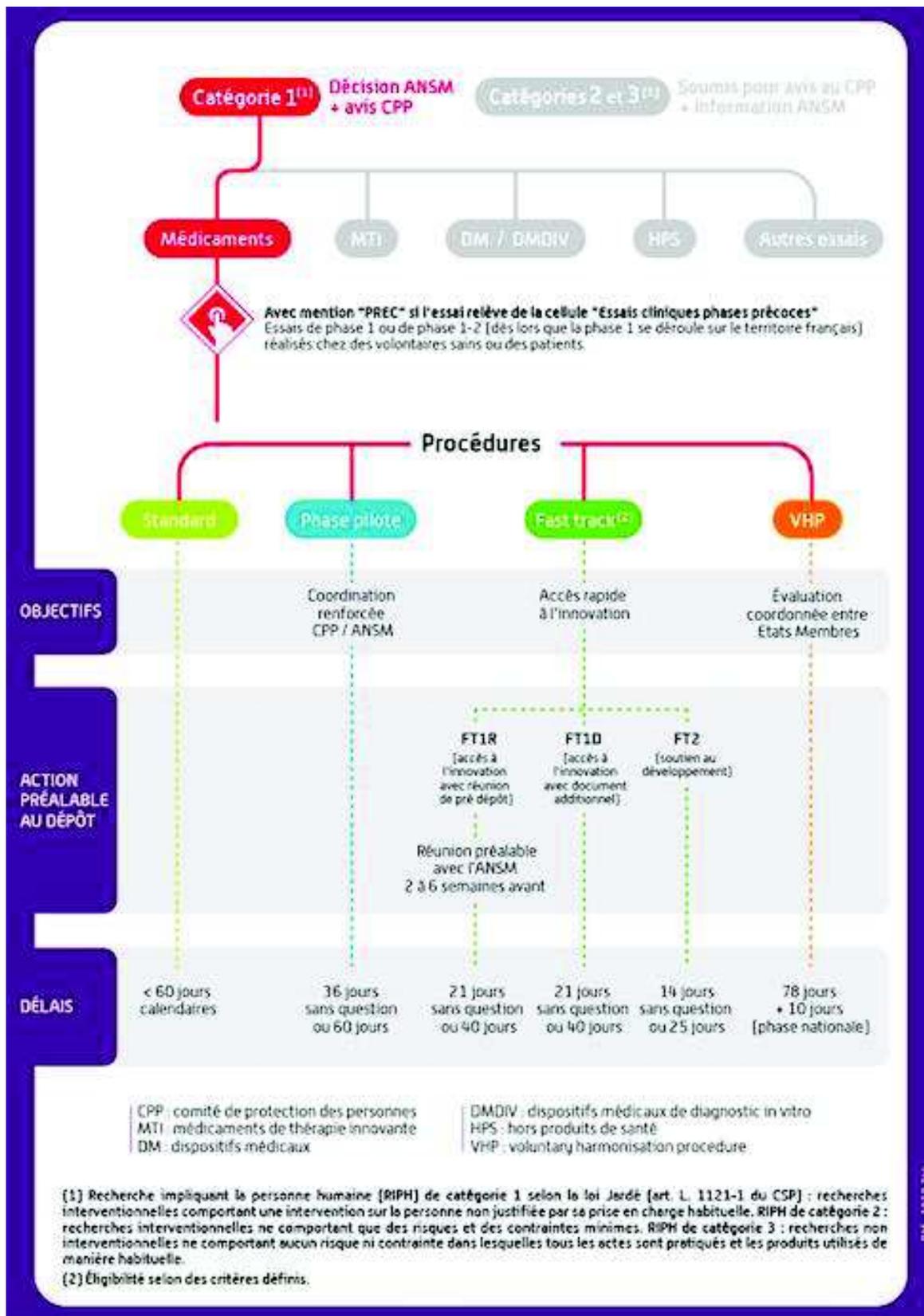


Figure 3 : Les différentes procédures de soumission de dossier de demande d'autorisation d'essai clinique portant sur le médicament¹⁶.

¹⁶ <https://www.ansm.sante.fr>

vii. Les avancées et limites du règlement

Bien que la mise en application de ce règlement ne se fera qu'en début 2020 il est dorénavant et déjà possible de noter des grandes avancées et limites de ce dernier.

En effet, le règlement va permettre une harmonisation des pratiques et des évaluations entre les Etats Membres. Ainsi, tous les essais cliniques seront soumis et évalués de la même façon comme défini précédemment.

Par ailleurs, le règlement apporte une grande simplification des démarches grâce au portail unique permettant les échanges entre les différents Etats et le promoteur. Tout est centralisé, permettant ainsi d'éviter les répétitions d'informations avec une réduction des coûts et un renforcement de l'attractivité de l'Europe.

Cependant, le règlement précise que l'évaluation coordonnée par l'EMR ne doit pas englober l'évaluation des aspects intrinsèquement nationaux et éthique. En effet, l'évaluation éthique se fait au niveau national.

Il précise que les décisions relatives à la désignation de l'autorité appropriée pour évaluer l'aspect éthique de l'essai clinique et l'organisation de la participation des comités d'éthique relèvent de l'organisation interne de chaque Etat membre. L'évaluation éthique est réalisée conformément au droit national de chaque Etat membre mais ces derniers doivent veiller à ce que les procédures utilisées pour cet examen soient compatibles avec celles établies par le règlement comme par exemple l'obligation de la présence d'au moins un profane lors de l'évaluation.

Ceci constitue une réelle limite au règlement dont l'objectif est d'harmoniser l'ensemble de la procédure. En séparant ainsi l'évaluation technique et l'évaluation éthique, l'harmonisation de la procédure d'autorisation d'essai clinique est imparfaite.

En effet, les différents pays de l'UE restent très différents concernant les aspects éthiques notamment vis à vis du corps humain et il n'est pas possible, aujourd'hui, de centraliser cette évaluation par un seul et unique Etat membre.

d) Le règlement général sur la protection des données : Règlement n° 2016/679 du Parlement Européen et du conseil du 27 avril 2016, relatif à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à leur libre circulation

i. Généralités

Avec la loi Informatique et Liberté de 1978, la France est l'un des premiers pays à avoir créé une législation pour protéger les données collectées.

Face aux évolutions numériques et aux systèmes informatiques plus puissants, notre législation doit évoluer. C'est ainsi qu'en novembre 1995 a été publiée la directive 95/46/CE du Parlement Européen et du Conseil, directive relative à la protection des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces dernières.

L'Union Européenne a considéré que cette directive nécessitait d'évoluer du fait qu'elle avait été, comme toute directive, transposée différemment par les pays de l'UE et présentait de ce fait un obstacle à la sécurité des données. De plus, en 2013, les révélations d'Edward Snowden inquiète le monde entier dénonçant l'utilisation par des services de renseignement américains des données collectées par les géants d'internet.

C'est dans ce contexte que le RGPD a été adopté le 27 avril 2016. Il abroge la directive 95/46/CE et a pour objectifs d'harmoniser la protection des données au niveau Européen en apportant un cadre juridique unique aux professionnels, de moderniser les politiques de confidentialité et de traitement des données, de renforcer les droits des citoyens européens et de leur donner un plus grand contrôle au regard de l'utilisation de leurs données.

Ainsi, le RGPD permet aux entreprises de développer leurs activités notamment numériques au sein de l'UE et ceci avec une plus grande confiance des utilisateurs en améliorant la transparence et en leur donnant la possibilité de maîtriser leurs propres données.

Le RGPD a laissé des « marges de manœuvre » pour que chaque Etat membre puisse introduire, s'il le souhaite, des conditions supplémentaires en terme de traitement des données. Ainsi la France, pour adapter ce nouveau règlement, a adopté la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données.

Le RGPD est entré en vigueur le 25 mai 2018 et s'articule autour de 3 axes majeurs que sont :

- le renforcement qualitatif et quantitatif des droits des personnes ;
- une nouvelle logique de responsabilisation de l'ensemble des acteurs des traitements de données ;
- le renforcement des pouvoirs de sanction de la CNIL.

En parallèle, il apporte une nouvelle approche générale de la protection des données.

Cette approche est fondée :

- Sur la responsabilisation des acteurs du traitement des données : notion centrale
- Sur le risque relatif au traitement des données dites à caractère personnel¹⁷ ;
- Sur une protection spécifique couvrant tout le cycle de vie de la donnée ;
- Sur la transparence des activités de traitement envers les personnes concernées.

ii. Renforcement des droits des personnes

L'objectif premier du RGPD est de renforcer les droits des personnes. Ainsi de nouveaux droits tel que le droit à la portabilité, à la limitation du traitement et le droit de ne pas faire l'objet d'une décision fondée exclusivement sur un traitement automatisé s'ajoutent aux droits préalablement existants que sont les droits d'accès, de rectification, d'effacement et de non-opposition qui ont été renforcés par le RGPD.

Le droit d'accès permet aux personnes de savoir si les données les concernant sont traitées. Ce droit leur permet également de contrôler l'exactitude de ces dernières et si besoin, de les faire rectifier ou effacer.

Ainsi, toute personne peut s'adresser directement au responsable de traitement pour exercer ce droit. Le responsable de traitement devra ainsi lui fournir une copie des données le concernant ainsi que les informations relatives à ces données comme par

¹⁷ Article 4 du RGPD : Une « donnée à caractère personnel » est : « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable directement ou indirectement notamment par référence à un identifiant, tel qu'un nom, un numéro d'identification, des données de localisation, un identifiant en ligne, ou à un ou plusieurs éléments spécifiques propres à son identité physique, physiologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale ».

exemple la finalité, la durée de conservation, le destinataire des données et le caractère des données.

Le droit de rectification permet de corriger les données concernant la personne ou de les compléter en lien avec la finalité du traitement.

Le droit d'opposition permet aux personnes de s'opposer au traitement de leurs données. Ce droit peut s'exercer à tout moment.

Le droit à l'effacement également appelé « droit à l'oubli » permet aux personnes d'effacer les données personnelles les concernant. Selon l'article 17 du RGPD, ce droit ne peut s'appliquer que dans l'une des situations suivantes :

- les données ne sont plus nécessaires au regard des finalités pour lesquelles elles ont été collectées ou traitées ;
- la personne retire son consentement ou s'oppose au traitement de ses données ;
- le traitement est illicite ;
- les données doivent être effacées afin de respecter une obligation légale ;
- les données ont été collectées auprès de mineurs dans le cadre de l'offre de service de la société tels que des sites internet (photos et vidéos publiées par l'intéressé ou un tiers).

Le droit à la portabilité permet aux personnes de gérer leurs données par exemple en les réutilisant pour un usage personnel. Ainsi ce droit facilite la libre circulation des données entre différents prestataires responsables du traitement favorisant ainsi la concurrence.

Le droit à la limitation du traitement permet à une personne souhaitant faire rectifier ou s'opposer au traitement de ses données de bloquer l'utilisation de ces dernières durant le délai d'un mois pendant lequel l'organisme responsable du traitement traitera sa demande.

Enfin, les personnes disposent du droit de ne pas faire l'objet d'une décision exclusivement fondée sur un traitement automatisé comme le profilage qui consiste à utiliser les données personnelles d'un individu en vue d'analyser et de prédire son comportement.

iii. La responsabilisation des acteurs

La notion de responsabilisation permet de placer les organismes au cœur de leur propre conformité. Au sein des grands acteurs liés à aux traitements des données on trouve le responsable de traitement et le sous traitant.

En recherche clinique, on retrouve très souvent ce modèle avec les laboratoires et les CRO.

Le sous-traitant est classiquement une CRO mais il serait abusif de toujours définir une CRO comme sous-traitant. En effet cette qualification de responsable ou de sous-traitant peut varier selon le degré de contrôle du promoteur sur la CRO et selon le degré d'autonomie de cette dernière.

Le responsable des données est l'organisme qui détermine la finalité du traitement et ses objectifs, les moyens et conditions de mises en œuvre du traitement notamment sur le plan technique, matériel et organisationnel. C'est sur lui que repose la responsabilité du respect des obligations du règlement.

Le sous-traitant est celui qui réalise le traitement des données pour le compte et sur l'instruction du responsable de traitement. Les activités du sous-traitant peuvent être précises ou plus générales.

Il s'agit donc là d'une possibilité de « co-responsabilité » et il est obligatoire de contractualiser les responsabilités de ces deux grands acteurs, chacun devant être capables de justifier sa conformité au RGPD.

Cette nouvelle notion de « responsabilisation » engendre la mise en place, par ces deux grands acteurs, d'outils de mise en conformité. Le RGPD rend obligatoire 4 grands outils que sont le registre des activités de traitement, la désignation d'un délégué à la

protection des données (DPO), l'analyse d'impact et la notification de violation de données sous certaines conditions.

iv. Les outils de mise en conformité

Le registre des activités de traitement

Il permet de recenser et de documenter l'ensemble des traitements et d'analyse des données. Il s'agit d'un outil de pilotage et de démonstration de la conformité au RGPD.

La désignation d'un DPO

Conformément à l'article 37 du RGPD, la désignation d'un délégué à la protection des données (anciennement désigné sous le terme de correspondant informatique et libertés, CIL) est obligatoire lorsque :

- le traitement des données est réalisé par une autorité ou un organisme public ;
- le traitement nécessite un suivi particulier et systématique des personnes au regard de leur nature, de leur portée et/ou de leurs finalités ;
- Le traitement est réalisé à grande échelle sur des données sensibles (données qui révèlent les origines ethniques ou raciales, opinions politiques, religieuses ou philosophiques, l'appartenance syndicale, la santé ou la vie sexuelle d'une personne physique).

Ce DPO est désigné, par le responsable du traitement ou le sous-traitant selon ses qualités professionnelles et ses connaissances du droit en matière de protection des données. Il doit agir de façon indépendante notamment lorsqu'il travaille, au-delà de ses missions de DPO, pour le responsable ou le sous-traitant, il ne doit pas recevoir d'instruction et ne doit pas être pénalisé du fait de ses missions de DPO. Il doit toujours être joignable afin de pouvoir répondre à toutes demandes relatives à la protection des données. Il est soumis au secret professionnel et doit rester confidentiel en ce qui concerne ses missions de DPO.

Ses missions sont définies par l'article 39 du RGPD:

- informer et conseiller le responsable du traitement, le sous-traitant et les employés quant à leurs obligations ;
- contrôler le respect du RGPD et des lois ;

- maintenir un registre des traitements ;
- Conseiller pour l'analyse d'impact ;
- Coopérer avec l'autorité de contrôle et être le point de contact.

L'analyse d'impact du traitement « Data Protection Impact assessment » (DPIA).

Dans le cas où le traitement de données qui, du fait de sa nature, sa portée ou ses finalités peut engendrer un risque élevé concernant les droits et libertés des citoyens, le responsable du traitement doit réaliser, et ceci avant tout traitement, une analyse d'impact des traitements envisagés au regard de la protection de ces données. Bien qu'elle soit désormais obligatoire par l'application du RGPD, elle existait déjà sous le nom d' « Etude d'impact sur la vie privée » (EIVP).

La DPIA est en réalité une étude d'impact à laquelle s'ajoute une mesure de cet impact sur les personnes concernées.

Comme défini dans l'article 35 du RGPD, elle est obligatoire lorsque :

- l'évaluation systématique et approfondie d'aspects personnels concernant des personnes physiques est fondée sur un traitement automatisé comme par exemple le profilage, l'élaboration de stratégie marketing, la prédiction ;
- Des décisions entraînant des effets juridiques ou affectant de manière significative la personne peuvent être prises sur la base du traitement de ses données ;
- Le traitement est réalisé à grande échelle sur des données personnelles sensibles (informations relatives à la santé, opinion politique, ...) ;
- Le traitement constitue un croisement ou une combinaison d'un ensemble de données ;
- L'utilisation des données est innovante avec l'utilisation de nouvelles technologies par exemple ;
- Les données utilisées sont issues de personnes vulnérables.

Bien que le RGPD définisse ces exemples pour lesquels la DPIA est obligatoire, il reste assez flou pour les responsables de traitement d'identifier les cas pour lesquels ils

devront réaliser cette démarche. C'est pourquoi, un groupe de travail, le G29 a établi une liste permettant de déterminer dans quels cas cette DPIA est obligatoire.

Cette DPIA doit comporter :

- une description des traitements envisagés et des finalités de ces traitements ;
- une évaluation de la nécessité et de la proportionnalité concernant les principes et droits fondamentaux tel que la finalité, la durée de conservation, l'information et les droits des personnes, comme défini selon la loi qui doivent, quel que soit le risque, être respectés ;
- Une étude des risques sur la sécurité des données (confidentialité, intégrité et disponibilité) ainsi que leurs impacts potentiels sur la vie privée.

Le RGPD a laissé des « marges de manœuvre » pour que chaque Etat membre puisse introduire, s'il le souhaite, des conditions supplémentaires en terme de traitement des données. Ainsi la France, pour adapter ce nouveau règlement, a adopté la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données a été adoptée¹⁸.

v. L'impact du RGPD en recherche clinique

Toutes ces évolutions ont un impact direct sur la mise en œuvre et la conduite des projets de recherche clinique.

En effet, le cadre réglementaire français (comme défini par l'article L 1122-1-1 du CSP) précise que toutes personnes pouvant participer à un projet de recherche doit préalablement recevoir une information orale qui doit être soutenue par une notice d'information et un formulaire de consentement écrit (obligation légale pour les RIPH 1).

Suite au RGPD, ces notices d'informations ont évoluées et doivent désormais exprimer les informations relatives à l'identité du responsable de traitement, les coordonnées du délégué à la protection des données désigné par le promoteur, la base juridique (article 6 du RGPD : licéité du traitement), les informations relatives au traitement des données

¹⁸ <https://www.legifrance.gouv.fr>

sensibles (article 9 du RGPD : Traitement portant sur des catégorie particulières de données à caractère personnel), la durée de conservation des données, les droits des personnes ainsi que l'existence d'un éventuel transfert des données hors UE.

Afin de traiter les données à caractère personnel dans le cadre d'un protocole de recherche clinique, tout promoteur doit disposer d'une autorisation de la CNIL. Afin de simplifier les démarches et ainsi favoriser la recherche clinique en France, la CNIL a adopté des méthodologies de référence adaptées au cadre juridique relatif au domaine de la santé. Ces MR ont été établies en concertation avec les représentants des acteurs de la recherche et le comité d'expertise de la recherche.

Suite à la publication et la mise en application directe du règlement général de la protection des données, les MR ont nécessité une mise à jour.

Ainsi, la CNIL a adopté 2 MR relatives aux traitements de données dans le domaine des recherches impliquant la personne humaine.

La MR 001 encadre les traitements de données réalisés dans le cadre des RIPH de catégorie 1 et 2 qui nécessitent le recueil du consentement écrit de la personne dont sont issues les données ou de son représentant légal ainsi que des essais cliniques et des recherches nécessitant la réalisation d'examen génétique.

Toute recherche encadrée par la MR 001 doit obligatoirement prévoir une information individuelle à toute personne qui pourrait y participer. Afin de respecter cette MR, le responsable du traitement des données doit justifier son besoin de collecter les données et s'engage à collecter et conserver uniquement les données permettant de répondre aux objectifs de la recherche.

Selon la MR 001, seules les données anonymes ou indirectement identifiables peuvent être transmises en dehors de l'UE.

La MR 003 encadre les traitements de données réalisés dans le cadre des RIPH de catégorie 3 qui ne nécessitent pas le recueil du consentement de la personne souhaitant y participer. En effet, pour ces recherches, la réglementation ne prévoit pas d'obligation

de recueil de consentement écrit ni même exprès mais une non-opposition. Tout comme les recherches encadrées par la MR 001, la MR 003 prévoit que toute personne participant à la recherche doit avoir reçu une information individuelle.

Lorsqu'un promoteur souhaite soumettre un projet de recherche qui n'entre pas dans l'une de ces MR, il peut alors faire une demande d'autorisation auprès de la CNIL.

3. A l'échelle nationale

a) La loi Informatique et Libertés de 1978¹⁹

La protection des données à caractère nominatif est essentielle pour chaque citoyen et l'utilisation des données est déterminante pour le respect de la vie privée et des libertés individuelles.

Dans les années 1970 est créé par l'INSEE le Projet SAFARI (Système Automatisé des Fichiers Administratif et le Répertoire des Individus) révélé au public par un article publié par « Le Monde » en 1974. Ceci ayant suscité d'importantes inquiétudes et opposition notamment des politiques soucieux de préserver les libertés individuelles. Ce projet SAFARI crée une base de données recensant toute la population française, chaque individu étant identifié par son numéro de sécurité sociale.

Face à une opposition générale pour ce projet, le premier ministre de l'époque, Pierre Messmer, décida de créer la Commission Nationale de l'Informatique et Liberté, autorité administrative indépendante créée en France, non soumise à l'autorité du gouvernement et agit au nom de l'Etat afin d'établir une réglementation sur l'utilisation informatique des données. Elle est composée de 18 membres et dispose d'un rôle de conseil, d'information, d'alerte et de contrôle.

La loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, plus connue sous le nom de Loi Informatique et Libertés a été adoptée le 6 janvier 1978.

¹⁹ <https://www.legifrance.gouv.fr>

Cette loi LIL a défini 5 principes fondamentaux que sont :

- Le principe de finalité ;
- Le principe de pertinence ;
- Le principe de durée de conservation ;
- Le principe de sécurité et de confidentialité ;
- Le principe du respect des droits des personnes ;

Le développement rapide de l'informatique oblige la loi de 1978 à évoluer.

Ainsi, le 24 octobre 1995, la directive européenne n° 95/46/CE est adoptée par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. Elle reprend les principes de la loi et vise à créer un socle commun à tous les pays de l'UE en matière de protection des données personnelles.

Une première réforme de la LIL a lieu en 2004, elle étend la protection des données de fichiers informatisés aux fichiers papiers, modifie le terme de données nominatives en données à caractère personnel, oblige les entreprises privées à soumettre une demande d'autorisation préalable au traitement de données, apporte à la CNIL un pouvoir de sanction et crée la fonction de « correspondant informatique et liberté ».

Enfin, en juin 2018 a été promulguée la loi n° 2018-493 modifiant la loi LIL afin de mettre en conformité le droit national avec le nouveau cadre européen : le Règlement Général de la Protection des Données et de trancher sur les marges de manœuvres laissées aux Etats membres par ce dernier.

b) La loi Huriot-Serusclat de 1988.

Le loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, plus communément appelé Loi Huriot-Sérusclat constitue la base de l'édifice du cadre législatif en apportant notamment les grands principes éthiques en France garantissant ainsi la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Jusqu'en 1988, les expérimentations sur l'être humain et plus particulièrement sur les sujets non malades étaient illégales et constituait une incrimination pénale de coups et

blessures, violences, administration de substances nuisibles à la santé. La loi réprimait cette atteinte au corps humain et constituait un principe d'Ordre public dont la seule violation autorisée était celle de la nécessité thérapeutique. C'est dans ce contexte que se font les premières études cliniques chez l'Homme, parfois sans protocole, avec très peu, voir sans contrôle scientifique, sans méthodologie et très souvent « en ouvert » apportant ainsi un faible niveau de preuve.

Le besoin d'un encadrement législatif était réel, de la part des médecins et des industriels souhaitant mener des recherches légalement.

En 1975, une directive européenne impose que les médicaments soient évalués selon une méthodologie rigoureuse avant d'être autorisés. En absence d'un cadre législatif autorisant à mener légalement ces recherches, les médecins et industriels présentaient de nombreuses difficultés en vue de l'obtention d'une AMM.

C'est seulement 10 ans plus tard, en 1988, que la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, portée par Mr Huriet et Mr Sérusclat sous la présidence de M. Mitterrand a été publiée au journal officiel autorisant ainsi les « essais ou expérimentations organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (article L.1121-1 du CSP).

La loi prévoit une distinction entre les recherches avec et sans « bénéfice individuel direct ». Etaient ainsi définies selon la loi les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct toute recherche « dont on attend un bénéfice direct pour la personne ». Les recherches sans bénéfice individuel direct étaient définies comme « toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non ». Selon la catégorie, les démarches administratives étaient différentes : une recherche sans bénéfice individuel direct était soumise à des contraintes plus importantes avec notamment la nécessité d'obtenir une autorisation des lieux de recherche, une assurance plus importante et une responsabilité du promoteur. Cette différence venant de l'idée que les personnes devant être les plus protégées sont les volontaires sains, ne tirant aucun bénéfice de la recherche dans laquelle elles se prêtent.

La loi a répondu à une question très sensible d'une éventuelle contrepartie financière à la participation à un projet de recherche. Il est ainsi clairement défini dans l'article L.1121-8 du CSP qu'aucune recherche biomédicale ne peut donner lieu à une contrepartie financière. Seuls des remboursements des frais de déplacement peuvent être accordés.

En revanche, comme défini dans l'article L.1121-7 du CSP, le promoteur peut indemniser les personnes se prêtant à une recherche biomédicale selon les conséquences dommageables de la recherche. S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct alors le promoteur doit indemniser les conséquences dommageables, que la responsabilité du promoteur soit engagée ou non. S'il s'agit d'une recherche avec bénéfice individuel direct alors le promoteur indemnise les conséquences dommageables uniquement si sa responsabilité ou celle d'un intervenant est engagée. S'il considère que la recherche n'est pas à l'origine de ces conséquences, il est de sa responsabilité d'en apporter la preuve (principe du renversement de la charge de la preuve).

Ainsi, la loi Huriot-sérusclat a posé les fondements de la recherche clinique en France. Elle a défini le statut des acteurs de la recherche tel que le promoteur et l'investigateur, proclamé la primauté des personnes se prêtant à la recherche, affirmé l'obligation d'un consentement libre et éclairé et a permis de créer, suite à la publication d'un décret d'application de 1990, les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale.

La loi Huriot-Sérusclat a été déterminante pour la recherche clinique permettant ainsi l'essor de cette discipline en France.

Bien qu'elle ait marqué un réel tournant pour l'histoire des études cliniques en France, elle présente de nombreuses limites. En effet, la distinction des recherches sans BID et avec BID se révèle compliquée et les dispositions prévues par la loi sont parfois contournées entraînant ainsi une qualification abusive des recherches en recherches avec BID, ainsi moins soumise aux contraintes réglementaires.

Face à de multiples difficultés et critiques, plusieurs propositions d'évolution de cette loi ont été faites et ont été prises en compte dans la loi de Santé publique de 2004.

c) La loi relative à la politique de Santé publique de 2004²⁰.

La loi de santé publique a permis une révision du dispositif législatif qui encadrerait les recherches en apportant un cadre légal européen pour la recherche clinique et une harmonisation des pratiques entre les états membres. Elle a mis à disposition de ces derniers des outils afin de contrôler et surveiller la réalisation des essais cliniques et ainsi renforcer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a permis la transposition en droit français de la directive européenne n° 2001/20/CE du parlement européen et du conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Simultanément à la publication de cette loi, dite loi de Santé publique, ont été publiées la loi n° 2004-800 relative à la bioéthique et la révision de la loi Informatique et libertés de 1978 par la loi n° 2004-801 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

La loi de Santé Publique a apporté de profondes modifications dans l'organisation des recherches cliniques touchant particulièrement les promoteurs.

En effet, ces derniers ont vu leurs responsabilités se développer et sont désormais responsables de s'assurer du financement de la recherche, de soumettre au Comité de Protection des Personnes (CPP), anciennement appelés les CCPPRB, et à l'autorité compétente (AC), en France l'ANSM, les dossiers de recherche cliniques afin d'obtenir respectivement un avis favorable et une autorisation de recherche.

Le promoteur est responsable d'informer le CPP et l'AC de tout événements indésirables graves inattendus, de tout fait nouveau pouvant porter atteinte aux personnes se prêtant à la recherche ainsi que de toutes mesures de sécurité mises en place.

Il doit également informer ces deux instances de la fin de la recherche et apporter une justification à une interruption prématurée de l'essai clinique.

²⁰ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JOFR n°185 du 11 août 2004.

Les CPP sont nés de la loi de santé publique. Ils remplacent les CCPPRB et disposent de missions élargies. Ils ont désormais un avis décisionnel et non plus un avis consultatif. Ils doivent donc être sollicités par les promoteurs et délivrer ou non un avis favorable.

Le CPP reçoit les informations concernant les événements indésirables graves inattendus et cela durant toute la recherche afin de s'assurer du maintien de la sécurité et de la protection des personnes.

La loi de 2004, devant des avis de députés voulant créer des comités spécialisés dans certains domaines, a réaffirmé le principe de comités polyvalents.

La composition des CPP a été étendue à 2 représentants issus d'associations agréées de malades et usagers du système national, faisant partie du collège sociétal (collège 2). Les CPP sont chargés d'évaluer la pertinence de la recherche, le rapport bénéfice/risque, la qualification des investigateurs et les moyens humains et matériels des centres souhaitant participer. Ils évaluent également les modalités d'information et de recueil de consentement des personnes se prêtant à la recherche.

La loi de Santé publique a également supprimé la notion de bénéfice individuel direct. La distinction avec et sans bénéfice individuel a été remplacée par la notion de balance bénéfice/risque.

Les recherches non interventionnelles regroupent toutes les études réalisées dans le cadre duquel tous les médicaments sont prescrits de manière habituelle dans la prise en charge et conformément à l'AMM.

Dans ce type de recherche, l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, mais elle relève de la pratique habituelle de prise en charge et la décision de prescrire un médicament est totalement distincte de l'inclusion du participant à l'étude.

Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux participants et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.

Un point essentiel qui a fait suite à la loi de santé publique est l'obligation de transparence avec la mise en place et la gestion par l'ANSM (anciennement AFFSAPS) d'une base de données nationales centralisant les informations concernant les recherches biomédicales (RBM). L'autorité devra ainsi répondre aux demandes d'informations des associations de malade relatives au protocole.

Aussi, la loi prévoit la présence d'un représentant des associations de malades au sein des CPP (collège éthique) afin d'améliorer la transparence.

Enfin, c'est suite à la loi de santé publique qu'ont été reconnues les personnes en charge du contrôle qualité des recherches. Ces personnes ont pour responsabilités la vérification du respect des Bonnes Pratiques Cliniques et auront accès, sous couverts du secret professionnel, aux données individuelles des patients (uniquement les données strictement nécessaires à la réalisation du contrôle qualité. Ce sont les Attachés de Recherche Clinique.

La loi de Santé publique a défini deux grandes catégories de recherches : les recherches interventionnelles et les recherches observationnelles.

Au sein de la catégorie des recherches interventionnelles, on trouve les recherches biomédicales et les recherches en soins courants.

Les recherches biomédicales (RBM) : définies à l'article L. 1121-1 du CSP comme étant des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

Cette catégorie de recherches regroupe les recherches visant à évaluer l'efficacité, la tolérance de produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits de thérapie cellulaire,..), les recherches visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de cosmétiques, les recherches visant à étudier les mécanismes de la physiologie ou de la physiopathologie de l'organisme humain, les mécanismes génétiques, l'épidémiologie, toutes les recherches qui ne comportent pas d'administration de produits aux volontaires, dans lesquels les actes réalisés seront des prises de sang, des examens radiologiques, des échographies, des IRM... Ainsi que les recherches visant à évaluer

les effets de divers produits qui ne sont pas qualifiés de produits de santé, ne figure pas à l'article l. 5311-1 du CSP tel que les compléments alimentaires par exemple.

Les recherches en soins courants (RSC) : définies à l'article L.1121-1 et L.1121-3 du CSP comme toutes recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, dont l'objectif est d'évaluer les actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.

Il est précisé que tout essai portant sur un médicament, y compris des études de phase IV ne peuvent faire partie des recherches en soins courants. Des études portant sur des dispositifs médicaux, utilisés conformément à leurs indications et notices peuvent en revanche faire partie de cette catégorie.

Les recherches en soins courants peuvent comporter des modalités particulières de surveillance des patients prévues dans le protocole et peuvent comporter des prélèvements sanguins. Ces modalités doivent ne comporter que des risques et des contraintes négligeables pour le patient se prêtant à la recherche.

Il est important de préciser que pour cette catégorie de recherche, il n'y avait pas de promoteur.

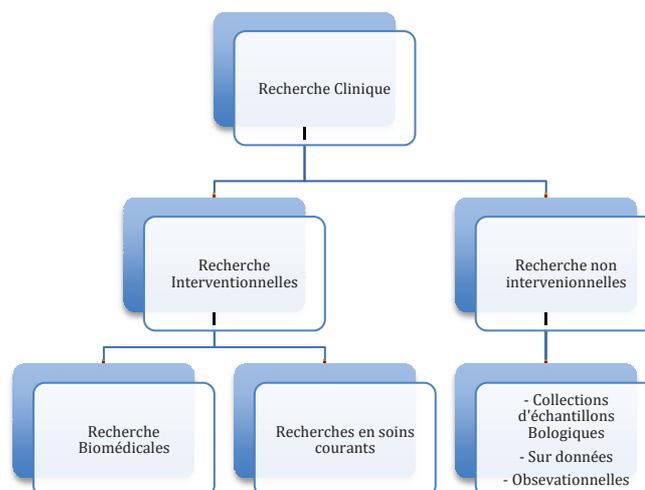


Figure 4 : Les catégories de recherches définies selon la loi de santé publique de 2004.

C'est seulement en 2006 que la loi de santé publique est entrée en vigueur avec la publication des textes d'application²¹ comme la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, le Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre relatif aux recherches biomédicales ainsi que la circulaire 259 du 15 juin 2006 relative à la mise en place des CPP.

Il y a également eu la loi n°2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche, la circulaire 123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions relatives aux recherches biomédicales issues de la loi de Santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 et les arrêtés de recherche biomédicale de 2006.

La loi de Santé publique a donc permis de simplifier les procédures administratives notamment en distinguant d'une part les recherches observationnelles et d'autre part les recherches interventionnelles, impliquant une modification de la prise en charge du patient.

Il pouvait y avoir, pour les recherches en soins courants, une procédure dite allégée pour obtenir l'autorisation avec un avis favorable du CPP sans nécessairement recourir à l'autorité compétente.

Cependant, la définition des RSC reste imprécise pour les acteurs de la recherche et notamment les promoteurs, responsables de qualifier la recherche, qui se tournent alors souvent vers les CPP afin d'aider à la définition de la catégorie de recherche. En effet la distinction recherches biomédicales et recherches en soins courants est difficile du fait de la nécessité de prouver le caractère « courant » des pratiques et qu'il n'existe pas de définition des modalités particulières de surveillance.

Etaient exclues de cette catégorie les recherches portant sur des techniques ou des stratégies innovantes, les recherches portant sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits même si chacun d'eux pris isolément est d'utilisation

²¹ <https://www.legifrance.gouv.fr>

courante, les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut être considérée supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité.

La loi de Santé publique a donc introduit des procédures insuffisamment simplifiées, une confusion entre le soin et la recherche et un périmètre des « soins courants » trop étroit. Les recherches non interventionnelles étaient hors champ et ne disposaient d'aucun cadre législatif, ce qui entraînait de grandes difficultés de publications du fait que les grandes revues demandent la révision du protocole par un comité d'éthique.

Les dispositions relatives aux collections d'échantillons biologiques n'étaient pas applicables, les recherches génétiques portant sur des échantillons de patients décédés, n'ayant pas donné de consentement de leur vivant étaient interdites.

Le besoin d'une nouvelle réforme se faisait particulièrement sentir, du fait de circuit d'une complexité croissante, de plus en plus long, et cela particulièrement en France.

II- Le nouveau cadre juridique français : La loi Jardé.

1. Généralités

La proposition de loi par Monsieur Jardé, faite en 2009, dénonçait un dispositif très complexe et incohérent qu'il désignait de « mille-feuilles législatif » avec de multiples textes qui avaient, au fur et à mesure, modifié la législation relative aux recherches sur l'Homme. Avaient également été rapportés une lenteur des démarches administratives et une multiplicité des guichets, tout cela rendant le développement de la recherche clinique en France difficile.

La proposition de la Loi Jardé a été présentée pour la première fois à l'Assemblée Nationale le 22 janvier 2009, elle a ensuite été votée au Sénat le 21 février, promulguée le 5 mars et publiée au Journal Officiel le 6 mars 2012 et n'a été applicable qu'après la parution de ses décrets d'applications : décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 précisant les modalités de réalisation des RIPH puis, plus tardivement, le décret

n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives au RIPH.

M. Jardé avait, dans sa proposition de loi, pris en compte l'évolution de la médecine et la nécessité de définir de nouvelles exigences réglementaires.

Mais il a fallu attendre 4 ans pour que la loi Jardé soit publiée, ceci s'est expliqué par des différends entre l'Assemblée Nationale et le Sénat avec deux lectures par chacune de ces chambres ce qui a amené à plusieurs réunions de la Commission mixte parlementaire (CMP) afin d'obtenir la majorité pour l'adoption de cette loi.

La loi Jardé définit comme « recherche impliquant la personne humaine » toute recherche organisée et pratiquée sur des personnes volontaires sains ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Ces recherches visent à évaluer :

- les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain normal ou pathologique ;
- L'efficacité et la sécurité de réalisation d'actes, de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement, ou de prévention d'état pathologique.

La loi Jardé a pour principal objectif de simplifier le cadre juridique français de la recherche en redéfinissant au sein d'un cadre unique trois catégories de recherche, englobant les recherches non interventionnelles et adaptant les contraintes réglementaires de celles-ci selon le niveau de risque encouru par la personne qui y participe.

2. Les différentes catégories de recherches

La loi Jardé, telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, distingue trois catégories de recherches. Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contraintes réglementaires et les modalités de recueil de consentement sont différents et définis selon le niveau de risque.

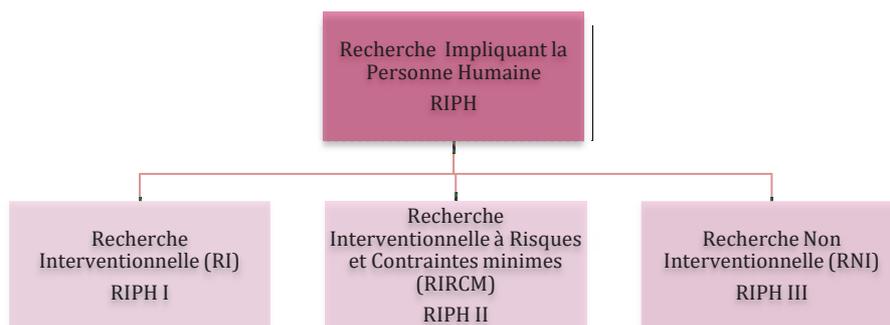


Figure 5 : Les différentes catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH).

a) Les Recherches Interventionnelle (RI)

Les recherches interventionnelles, aussi appelées RIPH de catégorie 1 sont mentionnées au 1^{er} de l'article L.1121.1 du CSP. Il s'agit de recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuées de risques pour celles-ci et qui ne sont pas justifiées dans la prise en charge médicale habituelle.

Au sein de l'APHP, les recherches interventionnelles sont elles-mêmes classées en 4 groupes selon le niveau de risque (risque A, B, C ou D). Les recherches biomédicales (ancienne législation) l'étaient également. A étant toujours le risque le plus faible et D le risque le plus élevé.

Ces recherches peuvent porter sur des médicaments ou sur des produits de santé (tels que mentionnés à l'article L.5311.1 du CSP). On peut aussi trouver dans cette catégorie des recherches ne portant pas sur des produits de santé mais par exemple sur des denrées alimentaires. Les recherches interventionnelles correspondent à ce qui était anciennement défini comme les recherches biomédicales.

Les recherches interventionnelles ne peuvent être mises en place qu'après un avis favorable rendu par le CPP ainsi qu'une autorisation de l'ANSM. Les annexes 1 et 2 permettent de présenter les documents essentiels à fournir pour soumettre le projet. Elles doivent être menées par le promoteur selon la méthodologie de référence MR001 ou bien obtenir une autorisation de la CNIL.

Pour cela, chaque recherche doit disposer d'un numéro d'enregistrement, numéro EUDRA-CT en cas de recherche impliquant un médicament ou, à défaut, un numéro ID-RCB.

b) Les Recherches Interventionnelles à Risques et Contraintes minimales (RIRCM)

Les recherches interventionnelles à risque et contraintes minimales, aussi appelées RIPH de catégorie 2 sont mentionnées au 2° de l'article L.1121.1 du CSP. Il s'agit de recherches pouvant comporter une ou plusieurs interventions ajoutées à la pratique courante mais ne comportant que des risques et des contraintes minimales pour la personne qui y participe.

Le caractère minime des risques et contraintes liés à ces interventions est apprécié selon le sexe, selon l'âge, selon la condition physique et selon l'éventuelle pathologie de la personne qui s'y prête ainsi que selon les risques connus prévisibles, la fréquence, la durée et l'éventuelle combinaison de ces interventions.

Afin de fixer les projets de recherche pouvant être qualifiés comme des RIRCM et ainsi aider les promoteurs, le ministère de la Santé a publié un arrêté présentant une liste d'interventions pouvant être réalisées dans le cadre de ces RIRCM. Il s'agit de l'arrêté de mai 2017²² et de l'arrêté modificatif d'avril 2018²³.

Les RIRCM peuvent porter sur un produit de santé mais utilisés dans les conditions habituelles. Une recherche portant sur un médicament ne disposant pas d'AMM ne peut en aucun cas entrer dans cette catégorie, il s'agira obligatoirement d'une Recherche Interventionnelle de catégorie I.

²²Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique – JOFR n°0107 du 6 mai 2017, <https://www.legifrance.gouv.fr>

²³ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique - JOFR n°0089 du 17 avril 2018 , <https://www.legifrance.gouv.fr>

La catégorie des RIRCM peut correspondre à l'ancienne catégorie de recherche en soins courant, cependant son périmètre a été élargie et couvre un champ plus important de recherches.

Selon l'article L. 1122-1-3 du CSP, pour certaines RIRCM dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement, le protocole peut prévoir que le consentement de l'intéressé ne soit pas recherché et que l'information soit collective.

Les recherches réalisées sur des personnes saines ou malades menées par des professionnels de santé ne relevant pas des professions médicales telles que définies par le CSP peuvent être des RIRCM si les actes pratiqués au cours de la recherche ne nécessitent pas la présence d'un médecin et si elles sont menées dans le respect des dispositions encadrant l'exercice de ces professions.

Les recherches comportant des entretiens, observations et questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à une modification de la prise en charge médicale habituelle de la personne qui y participent sont réputées être des RIRCM.

Les recherches portant sur un programme, une action ou une politique publique ayant pour objet des modifications de pratiques ou de comportements de personnes saines ou malades et susceptibles d'avoir une influence sur leur santé sont réputées être des RIRCM.

Bien qu'une liste des interventions pouvant être réalisées dans le cadre d'une recherche à risques et contraintes minimales soit définie par arrêté, il peut être difficile de définir si une recherche entre ou non dans cette catégorie. En effet, les avis peuvent être divergents entre le CPP et le promoteur prolongeant ainsi les délais d'autorisation.

Les RIRCM nécessitent un avis favorable du CPP. Une information doit être faite à l'ANSM. Chaque RIRCM doit disposer d'un numéro d'enregistrement, numéro ID-RCB.

Le promoteur doit s'engager à respecter la MR 001 ou à défaut, obtenir une autorisation de la CNIL. Comme pour les RI, les promoteurs doivent souscrire un contrat d'assurance pour conduire une RIRCM.

c) Les Recherches Non Interventionnelles (RNI)

Les recherches non interventionnelles, ou « recherches observationnelles », aussi appelées RIPH de catégorie 3 sont mentionnées au 3° de l'article L 1121.1 du CSP. Il s'agit de recherche 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. Il peut s'agir par exemple d'étude visant à évaluer l'observance de traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché ou les pratiques de centres de soins.

Ces recherches non interventionnelles peuvent concerner des médicaments, seulement s'ils sont utilisés dans le cadre de leur AMM.

L'arrêté du 12 avril 2018 fixe la liste des recherches non interventionnelles et précisent que toute recherche comportant des entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou et ne peuvent conduire à la modification de sa prise en charge habituelle sont réputées êtres des recherches non interventionnelles.

Ainsi, lorsqu'un protocole de recherche implique la réalisation d'un questionnaire, il convient de bien distinguer la finalité de ce dernier afin de pouvoir définir la recherche comme une RIRCM ou une RNI.

L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux RIPH a modifié la définition de ces recherches et les définies comme toute « recherche qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ».

Avec la publication de la loi Jardé, la catégorie des Recherches non interventionnelles obtient un cadre réglementaire et nécessite un avis favorable d'un CPP. Ceci constitue une avancée majeure pour ces recherches dont la publication était parfois difficile du

fait que certains journaux et revues demandaient l'obtention d'un avis éthique favorable. Cet avis du CPP dispense de l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) ainsi que de la démarche CNIL.

La catégorie des recherches non interventionnelles selon la Loi Jardé correspond, globalement, à la catégorie des recherches non interventionnelles définies par la loi de Santé Publique de 2004 à l'exclusion des RNI réalisées sur données déjà recueillies ou réalisées sur des échantillons biologiques existants et des RNI recueillant uniquement des données de suivi pour lesquelles il est considéré qu'elles n'impliquent pas la personne humaine qui constituent des recherches non interventionnelles dites hors loi jardé.

Les RNI nécessitent un avis favorable du CPP. Une information doit être faite à l'ANSM. Chaque RNI doit disposer d'un numéro d'enregistrement, numéro ID-RCB. Le promoteur doit s'engager à respecter la MR 003 ou à défaut, obtenir une autorisation de la CNIL.

Comme défini par l'article R 1121-1 du CSP, les recherches hors Loi Jardé portent sur des données rétrospectives telles que les recherches réalisées dans le cadre des thèses sur dossiers médicaux par exemple ou bien la réalisation de questionnaires de satisfaction par les patients ou d'évaluation de pratique par les professionnels.

3. Les cas particuliers et nouveautés de la loi Jardé

a) Recherche en situation d'urgence

Comme défini par la loi de Santé publique, la réalisation de recherche en situation d'urgence était possible avec l'inclusion de patients sans le recueil de leur consentement mais avec la nécessité de recueillir le consentement d'un proche ou de la famille **s'ils sont présents** puis de rechercher le consentement de poursuite de l'intéressé.

Les situations d'urgences sont appréciées au regard de la situation du patient et de son état clinique. Il peut s'agir de patients conscients mais dont l'état clinique nécessite une prise en charge immédiate qui ne peut être retardée par un recueil de consentement ou de patients inconscients ou inaptes à consentir.

Conformément à la loi Jardé, le promoteur peut désormais obtenir du CPP une dérogation au consentement de la famille ou de la personne de confiance, même dans le cas où cette dernière serait présente, mais ceci uniquement dans le cas d'une urgence vitale immédiate.

Dans ce cas, il convient d'informer et d'obtenir le consentement de poursuite de la famille ou de la personne de confiance dès que possible, la finalité étant toujours d'obtenir le consentement de l'intéressé lorsque son état le permet. L'intéressé doit également être informé de son droit d'opposition à l'utilisation de données déjà recueillies.

Plusieurs études ont permis de démontrer qu'une recherche ayant obtenu une dérogation au consentement de la famille présente un taux d'inclusion supérieur ainsi qu'une meilleure qualité de prise en charge des patients²⁴.

Aujourd'hui, le prix éthique d'un consentement entraîne un fort ralentissement de la recherche, voire une recherche impossible avec un retard de prise en charge du patient mais également un possible biais d'inclusion.

En effet, selon l'ancienne législation, la réalisation d'une recherche sans consentement était possible mais uniquement dans le cas où la famille ou le proche n'étaient pas présents. Ainsi étaient inclus uniquement des patients isolés, constituant ainsi une population plus vulnérable.

La dérogation au consentement n'est pas complètement acceptée aujourd'hui par les acteurs de la recherche clinique. Bien que cela représente pour la recherche certains avantages, le consentement garde une valeur éthique depuis la déclaration d'Helsinki

²⁴ Research in emergency situation : with or without relatives consent : The CRASH Trial Management Group. Emerg Med J. 2004 Nov 21(6) : 703. PMID : 15496698

fondamentale. Il représente un obstacle au possible conflit d'intérêt des médecins et industries pharmaceutiques. Il permet de rendre impossible les dérives connues dans le passé qui avaient entraîné la violation des droits humains. Aujourd'hui, le consentement doit évoluer avec les progrès médicaux et scientifiques mais reste un pilier de la recherche protégeant et garantissant le respect de l'intimité de l'intéressé.

b) Retrait de consentement

Conformément à l'article 7 du RGPD, la personne concernée peut retirer son consentement à tout moment. L'utilisation des données recueillies avant ce retrait est autorisée dans le cas où le patient a signé son consentement.

Dans le cas d'une inclusion en situation d'urgence, le patient peut refuser sa participation et l'utilisation des données recueillies préalablement à ce refus de participation n'est pas autorisée. En effet, les données issues d'une recherche en situation d'urgence ne pourront être utilisées uniquement si le consentement de la personne de confiance, proche ou patient aura été obtenu.

c) Les recherches en génétique

Comme était défini par la loi de Santé Publique, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.

Le consentement exprès de la personne devait être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de cet examen et après information concernant la nature et la finalité de ce dernier.

Conformément à la loi Jardé, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique avec changement de finalité peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés pour d'autres fins lorsque cette personne, informée de ce projet, n'a pas exprimé son opposition.

Le promoteur peut désormais obtenir une dérogation à cette obligation d'information de la personne concernée si elle ne peut être retrouvée. Dans ce cas, le promoteur doit

consulter un CPP qui devra s'assurer que cette personne ne s'était pas opposée à l'examen de ses caractéristiques génétiques et émettra un avis sur l'intérêt scientifique de la recherche.

Ainsi la loi Jardé donne la possibilité de réaliser des recherches génétiques sur prélèvements issus de personnes décédées.

Dans le cas où la personne concernée a été retrouvée, il convient de lui demander si elle souhaite être informée en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave.

d) Les collections d'échantillons biologiques

La loi Jardé a permis de clarifier les dispositions relatives à la constitution de collections d'échantillons biologiques.

En effet, si la constitution de la collection d'échantillons biologiques est faite dans le cadre d'un projet de recherche, le promoteur soumet le dossier au CPP et à l'ANSM le cas échéant. Tandis qu'auparavant il devait faire une déclaration au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR), à l'Agence Régionale de Santé (ARS) ainsi qu'au CPP.

Dans le cas où la collection d'échantillons biologiques est constituée en vue d'une cession de tout ou partie des échantillons pour un usage de recherche, le promoteur doit soumettre une demande d'autorisation CODECOH au ministère de la recherche.

e) La vigilance en recherche clinique

La loi Jardé avait été modifiée par l'ordonnance de juin 2016 suite à l'accident d'un Essai clinique à Rennes entraînant le décès d'un volontaire sain (affaire BIOTRIAL).

Cette modification par ordonnance vise à renforcer la sécurité des personnes avec une diminution de la durée de la validité des autorisations des lieux de recherches et un renforcement des exigences de notifications relatives aux essais cliniques.

La loi Jardé n'a pas modifié les termes relatifs à la vigilance hormis ceux concernant les recherches de première administration chez l'Homme.

Elle a permis un renforcement des exigences en matière de déclaration des événements indésirables graves concernant les recherches de catégorie I, les recherches interventionnelles.

Désormais, il incombe au promoteur de déclarer et ceci de façon immédiate :

- Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI ou SUSAR) survenu en France et en dehors du territoire national, pour les essais menés chez des patients et des volontaires sains ;
- Tout effet indésirable grave attendu et événement indésirable grave survenu en France, pour les essais chez volontaires sains ;
- Tout fait nouveau et mesure urgente de sécurité.

Concernant les essais menés chez des patients et des volontaires sains :

A qui ?	Quoi ?	Quand ?
ANSM (et en parallèle à EudraVigilance).	Suspicion d'effet indésirable grave inattendu survenu en France et en dehors du territoire national	<ul style="list-style-type: none"> - SANS DELAI** (déclaration initiale) : <p>Si mise en jeu du pronostic vital ou si décès.</p> <ul style="list-style-type: none"> - SANS DELAI** (déclaration initiale) : <p>Pour SUSAR survenu en France chez le volontaire sain</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans un délai de 15 jours** (déclaration initiale): <p>Si Autres SUSAR</p> <p>Pour le suivi : Rapport dans un délai de 8 jours dans tous les cas.</p>

SANS DELAI** : sans délai à compter du moment où le promoteur en a connaissance.

Tableau 4 : Obligations de déclaration du promoteur des données de vigilance des essais cliniques portant sur le médicament menés chez les Volontaires Malades (VM) et les Volontaires Sains (VS).

Concernant les essais chez volontaires sains :

A qui ?	Quoi ?	Quand ?
ANSM	Effet indésirable grave attendu et tous les autres évènements indésirables graves survenus en France au cours de l'essai concerné.	SANS DELAI**

Tableau 5 : Obligations de déclaration du promoteur des données de vigilance des essais cliniques portant sur le médicament menés chez les Volontaires Sains (VS).

La loi Jardé a également redéfini la notion de fait nouveau pour l'ensemble des recherches et l'a élargie pour les essais de première administration chez les volontaires sains.

Un fait nouveau est définie comme étant « toute nouvelle donnée pouvant conduire à un réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit 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 ».

Tout évènement indésirable grave survenant chez un volontaire sain participant à un essai de première administration constitue un fait nouveau.

La loi Jardé précise les obligations et conduite à tenir par le promoteur en cas de survenu d'un fait nouveau lors d'un essai de première administration chez le volontaire sain. Le promoteur doit :

- Suspendre l'administration ou l'utilisation du médicament expérimental chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesure définitives ;
- Prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées ;
- Informer sans délai l'ANSM, le CPP et l'ARS du fait nouveau et des mesures prises le cas échéant.

A qui ?	Quoi ?	Quand ?
ANSM (Si essai chez Volontaires Malades et Volontaires Sains) CPP (si essai VM et VS) ARS de tous les lieux de recherche concernés (pour essais chez VS)	Faits nouveaux et mesures urgentes de sécurité.	SANS DELAI**

Tableau 6 : Obligations de déclaration du promoteur des faits nouveaux et mesures urgentes de sécurité des essais portant sur le médicament menés chez des Volontaires Malades (VM) et des Volontaires Sains (VS).

f) Les CPP

Avant la mise en application de la loi Jardé, le CPP chargé d'évaluer le projet de recherche était le CPP du lieu de l'investigateur principal.

Suite à la publication de la loi Jardé, le CPP chargé d'évaluer le projet de recherche est désigné de façon aléatoire, réduisant ainsi tout risque de conflit d'intérêt entre CPP, investigateurs et promoteurs. Pour ce faire, le promoteur se connecte sur le système d'information des RIPH, remplit les informations relatives à son projet et obtient, suite à un tirage au sort, le CPP auquel il devra soumettre son dossier.

Bien qu'elle présente des avantages, cette procédure de tirage au sort des CPP a été jugée inadaptée. En effet, certains CPP n'avaient parfois pas la compétence appropriée pour évaluer certains projets de recherches. De ce fait, les délais étaient plus longs du fait de la nécessité d'obtenir l'avis d'expert. C'est pourquoi a été publiée le 17 octobre 2018 la loi n° 2018-892, loi ayant pour objectif d'améliorer le principe de désignation aléatoire afin d'obtenir une meilleure efficacité du processus d'approbation par les CPP. Pour cela, la loi précise que désormais, le tirage au sort se fera parmi les CPP disponibles (selon les dates de réunion de ces derniers) et disposant des compétences nécessaires à l'examen du projet.

4. Les démarches et obligations réglementaires associées à chaque catégorie de recherches

a) Les procédures

i. Les recherches interventionnelles, anciennement recherches biomédicales

Les recherches interventionnelles sont celles qui présentent le plus d'exigences réglementaires.

	<u>Avant Jardé (2004- Loi de santé publique)</u>	<u>Selon la loi Jardé</u>
Pré-requis réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable d'un CPP ➤ Autorisation ANSM ➤ Information du patient ➤ Consentement libre, éclairé et écrit. ➤ Assurance ➤ Autorisation de lieu de recherche 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable d'un CPP ➤ Autorisation ANSM ➤ Information du patient ➤ Consentement libre, éclairé, écrit. ➤ Assurance ➤ Autorisation de lieu de recherche (si applicable).
CNIL	OU <ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR001 ➤ Avis favorable CCTIRS * ➤ Autorisation CNIL * ➤ Déclaration CNIL ** 	OU <ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR001 ➤ Autorisation CNIL * ➤ Déclaration CNIL **
Vigilance	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Notification des EIG. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Notification des EIG ➤ Notion de « SANS DELAI» ➤ Fait nouveau

Tableau 7 : Exigences réglementaires requises pour les Recherches interventionnelles

ii. Les recherches à risques et contraintes minimales, anciennement RSC.

	<u>Avant Jardé (2004- Loi de santé publique)</u>	<u>Selon la loi Jardé</u>
Pré-requis réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable CPP ➤ Information ➤ Non-opposition 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable CPP ➤ Information ➤ Consentement libre, éclairé, express ➤ Information ANSM (résumé + avis CPP) ➤ Assurance

CNIL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR001 <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable CCTIRS * ➤ Autorisation CNIL * ➤ Déclaration CNIL ** <p>Si collection d'échantillons biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CPP - Ministère de la Recherche (MESR) - ARH 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR001 <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Autorisation CNIL * ➤ Déclaration CNIL **
Vigilance	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vigilance du soin ➤ Pas de notification au promoteur 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vigilance du soin ➤ Pas de notification au promoteur

Tableau 8: Exigences requises pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minime

iii. Les recherches non interventionnelles

	<u>Avant Jardé (2004- Loi de santé publique)</u>	<u>Selon la loi Jardé</u>
Pré-réquis réglementaire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Information ➤ Non opposition du sujet 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable CPP ➤ Information ➤ Non opposition du sujet ➤ Information ANSM (résumé+ Avis CPP)
CNIL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR003 <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avis favorable du CCTIRS* ➤ Autorisation CNIL* ➤ Déclaration CNIL ** 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Engagement de conformité MR003 (MR 001 si consentement génétique). <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Autorisation CNIL* pouvant saisir le CEREEES²⁵ ➤ Déclaration CNIL **

²⁵ CEREEES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé.

Vigilance	➤ Pas d'exigence	➤ Vigilance sanitaire
-----------	------------------	-----------------------

Tableau 9 : Exigences réglementaires requises pour les RNI

*: projet muticentrique uniquement

** : projet monocentrique

b) La protection des personnes

i. Information

Toute personne dont le consentement est recherché pour participer à un essai doit être informé par un investigateur déclaré, formé à la recherche et ceci avant tout acte lié à la recherche.

Il doit être informé des objectifs, des risques et contraintes, des bénéfices attendus, de la durée de la recherche, des modalités relatives aux traitements autorisés, interdits, de l'interdiction ou non de participer simultanément à d'autres recherches, des éventuelles alternatives thérapeutiques, du traitement des données, du responsable de ce traitement et du devenir des données. Il est également informé de ses droits (droit de se retirer sans préjudices) et des modalités de traitement qui feront suite à la fin de la recherche.

Selon la catégorie de la recherche, les modalités d'informations peuvent varier.

Concernant les RIPH 1, il est obligatoire que le sujet participant reçoive une information individuelle. Concernant les RIPH 2, il est possible par dérogation que le sujet participant reçoive une information collective.

La dérogation à l'information individuelle est délivrée par la CNIL et uniquement dans les cas d'impossibilité d'informer individuellement les personnes, dans les cas où des efforts disproportionnés devraient être fait pour l'information individuelle ou encore que l'information individuelle rendrait impossible ou compromettrait la réalisation de l'étude.

ii. Consentement

Tout sujet participant à une RIPH de catégorie 1 et 2 doit au préalable avoir donné son consentement (sauf cas particulier des recherches en situation d'urgence).

Concernant les RIPH 1, la loi oblige le recueil d'un consentement libre, éclairé et écrit.

Pour les RIPH 2, la loi oblige le recueil d'un consentement libre et éclairé mais exprès.

Enfin, pour les RIPH 3, la loi oblige le recueil d'une non-opposition.

Bien que la loi oblige un consentement écrit uniquement pour les RIPH de catégorie 1, la majorité des promoteurs applique cette procédure pour les RIPH de catégorie 2.

iii. L'inclusion de personnes vulnérables

Sont considérées comme personnes vulnérables :

- les femmes enceintes, les parturientes et les femmes qui allaitent ;
- les mineurs ;
- les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative (personnes en détention provisoire ou détenues à la suite d'une condamnation) ;
- les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle) ;
- les personnes incapables d'exprimer leur consentement ;
- les personnes en situation d'urgence ;
- Malades à qui le procureur de la République a enjoint de suivre une cure de désintoxication ou qui sont hospitalisés sans leur consentement du fait de troubles mentaux.

Elles peuvent participer à une RIPH de catégorie 1 si et seulement si :

- le bénéfice escompté pour cette personne est de nature à justifier le risque encouru ;
- le bénéfice escompté pour une personne se trouvant dans la même situation est de nature à justifier le risque encouru ;
- concernant les femmes enceintes et les personnes privées de liberté :
 - o une étude apportant une même efficacité ne peut être réalisée sur une autre population.

Pour les personnes sous tutelle, le promoteur doit recueillir un consentement par le représentant légal du participant. De plus, si le CPP considère qu'il existe un risque sérieux d'atteinte à l'intégrité du corps ou à la vie privée, l'autorisation de recherche devra être donnée par le juge des tutelles.

Pour les personnes sous curatelle, le promoteur doit recueillir le consentement de l'intéressé en présence de son curateur. De plus, si le CPP considère qu'il existe un risque sérieux d'atteinte à l'intégrité du corps ou à la vie privée, l'autorisation devra être donnée par le juge des tutelles.

Concernant les recherches réalisés chez les mineurs, le consentement doit être donné par les deux parents sauf dans le cas où :

- les risques et contraintes sont de caractère minimales ;
- le mineur ne se prête pas à une recherche au titre de volontaire sain ;
- un des deux parents ne peut pas donner son consentement selon les délais compatibles avec la méthodologie de la recherche.

5. L'articulation loi Jardé et Règlement : les difficultés

L'articulation entre la loi Jardé et le règlement nécessitait une intervention législative et c'est par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative au RIPH qu'elle a été faite.

En France, il existera les deux textes, le règlement européen 2014/536 relatif aux recherches interventionnelles portant sur le médicament et la loi Jardé relative à toutes les autres recherches.

Bien que le règlement ne soit pas encore applicable, plusieurs difficultés sont déjà mentionnées et sont à l'origine de nombreuses discussions.

Conformément au règlement, les rôles et missions de chaque instance vont être modifiés. En effet, comme dit précédemment, la partie scientifique (partie I) sera réalisée par l'autorité compétente de l'Etat membre rapporteur, et la partie éthique (partie II) se fera au niveau national, par les CPP des Etats concernés.

Aujourd'hui, les représentants des CPP expriment qu'une évaluation éthique ne peut être réalisée indépendamment du contexte scientifique pour lequel la recherche est réalisée.

Dans ce même sens, l'ANSM a toujours admis la répartition des missions de chacun et limitait d'ailleurs son expertise à la sécurité des produits expérimentaux.

Actuellement en France, l'évaluation scientifique est réalisée par les CPP et cela depuis plus de 20 ans. L'évaluation scientifique constitue pour les membres bénévoles des CPP une motivation et leur retirer cette mission pourrait la réduire. Cependant il est souvent reproché au CPP des délais d'évaluation trop longs. Avec le règlement, les CPP devront rendre une évaluation en 45 jours et les autorités compétentes, notamment l'ANSM, exprime une inquiétude face à leur capacité à pouvoir respecter ces délais imposés. Cette inquiétude est d'autant plus légitime que le règlement précise le régime d'autorisation tacite signifiant que tout essai sera autorisé si son évaluation ne sera pas terminée dans un délai de 60 jours.

Suite à ces débats, le règlement ne sera probablement pas modifié et l'ANSM sera bien responsable de l'évaluation scientifique de l'essai clinique. Pour autant, il convient que les CPP, lors de l'évaluation éthique, porte une attention à la méthodologie de l'essai afin d'évaluer au mieux les aspects éthiques.

Se pose aussi la difficulté de la langue utilisée pour les documents relatifs à l'essai clinique. En effet, le règlement précise que la langue de ces documents sera la « langue communément comprise dans le secteur médicale », soit l'anglais.

La difficulté se pose pour l'évaluation éthique dont un des points importants est l'évaluation du formulaire d'information et de consentement qui sera délivré au patient, appuyant ainsi l'information orale de l'investigateur et qui doit donc être écrite en langue nationale. Afin de pallier cette difficulté, il a été convenu que tous les documents, à l'exception de ce formulaire d'information et de consentement seront rédigés en anglais.

Afin d'améliorer l'articulation entre ces deux textes, il convient de reprendre dans la loi Jardé certains points du règlement. Ainsi, sont intégrés dans la loi Jardé les points suivants concernant le consentement :

- 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 uniquement à des fins scientifiques. La personne peut accepter et si elle le souhaite, pourra par la suite retirer son consentement ou exercer son droit d'opposition.
- Si le patient a été inclus en situation d'urgence et qu'une fois en capacité de consentir il refuse sa participation à l'essai, le promoteur peut utiliser les données de ce patient obtenues avant ce refus, sauf si la personne s'y oppose.

Sont intégrés également les avancées relatives à la vigilance. Concernant les essais cliniques à faible niveau d'intervention, certains événements indésirables graves peuvent faire l'objet d'une non déclaration de l'investigateur au promoteur, cela devant être précisé dans le protocole. De même, la notification des EIG au CPP par le promoteur n'est plus systématiquement obligatoire, selon ce qui est précisé dans le protocole.

III) La loi Jardé et son application en pratique

C'est dans un contexte d'amélioration de l'attractivité de la recherche clinique qu'a été publiée la loi Jardé. Le cadre législatif étant jugé trop complexe, cette loi a pour principal objectif de simplifier les démarches et ainsi de favoriser la mise en place de projet de recherche à promotion Française.

L'étape des soumissions réglementaires constitue la première étape de la vie d'un projet de recherche après l'élaboration du protocole et l'obtention du financement. Ces procédures de soumission sont parfois compliquées et peuvent entraîner des retards non négligeables dans la mise en place effective du projet.

C'est pourquoi aujourd'hui, j'ai voulu tenter de répondre à une question que se posent les acteurs de la recherche clinique : La loi Jardé a-t-elle réellement permis de réduire les délais réglementaires et ainsi favoriser l'attractivité de la France dans ce domaine.

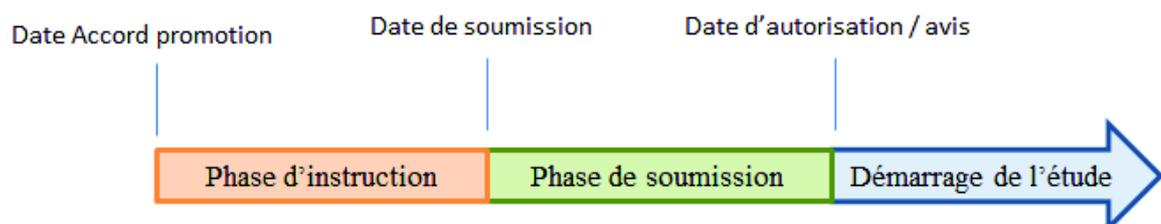
1. Objectifs et critères de jugement

a) Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal de mon étude est de déterminer si la loi Jardé a permis de réduire les délais réglementaires, c'est-à-dire les délais de soumission des dossiers et les délais d'autorisation, par rapport à l'ancienne législation.

Pour répondre à mon objectif principal, j'utiliserai comme critère de jugement la durée (en jours) des délais réglementaires.

- Délai de soumission
 - De la date d'accord promotion à la date de soumission au CPP
 - De la date d'accord promotion à la date de soumission à l'ANSM (si applicable).
- Délai d'Autorisation
 - De la date de soumission à la date d'avis du CPP
 - De la date de soumission à la date d'autorisation par l'ANSM (si applicable)
- Délai total
 - De la date d'accord promotion à la date d'avis du CPP
 - De la date d'accord promotion à la date d'autorisation de l'ANSM (si applicable)



La date d'accord promotion est définie pour les projets Hors Appel d'Offre comme la date à laquelle la DRCI donne son accord pour être promoteur. Pour les projets à appel d'offre ministériel, la date d'accord promotion est définie comme la date d'envoi du mail à l'investigateur coordonnateur lui indiquant que son projet est financé par la DGOS.

Cette date constitue le début de la phase d'instruction du dossier par le promoteur. Lors de cette phase le promoteur définit la typologie de l'étude (RI, RIRCM ou RNI) et prépare son dossier de soumission. C'est la date de soumission qui définira le « T0 réglementaire ».

b) Objectifs et critères de jugement secondaire

- Définir et comparer les délais réglementaires des RSC versus RIRCM (c'est-à-dire ancienne législation versus nouvelle législation).
 - **Délai soumission**
 - De la date accord promotion à la soumission au CPP
 - **Délai Autorisation**
 - De la date de soumission à la date d'avis du CPP
- Définir et comparer les délais réglementaires des RBM A versus RI A (ancienne législation versus nouvelle législation).
 - **Délai soumission**
 - De la date accord promotion à la soumission au CPP
 - De la date accord promotion à la soumission à l'ANSM
 - **Délai Autorisation**
 - De la date de soumission à la date d'avis du CPP
 - De la date de soumission à la d'autorisation par l'ANSM
- Déterminer si la loi Jardé a permis de réduire les délais d'autorisation des recherches impliquant une population particulière.

- **Délai Autorisation**

- Délais d’approbation du CPP pour les études impliquant une population particulière soumises avant la loi Jardé.
- Délais d’approbation du CPP pour les études impliquant une population particulière soumises après la loi Jardé

Lors de mon analyse, je définie comme population particulière les sujets âgés (plus de 75 ans), les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants ainsi que les volontaires sains. Impliquer une telle population dans un protocole de recherche peut entraîner une évaluation de l’aspect éthique plus complexe qu’une étude conduite sur une population « générale ». En revanche, cela n’implique pas le promoteur concernant la soumission du dossier, je n’ai donc pas évalué les délais de soumission pour ces études spécifiquement.

- [Déterminer si la loi Jardé a permis de réduire les délais règlementaires des études multicentriques.](#)

- **Délai soumission**

- De la date accord promotion à la soumission au CPP pour les études soumises avant Jardé.
- De la date accord promotion à la soumission au CPP pour les études soumises après Jardé.

- **Délai Autorisation**

- De la date de soumission à la date d’avis du CPP pour les études soumises avant Jardé.
- De la date de soumission à la date d’avis du CPP pour les études soumises après Jardé.

La mise en place d’un projet dans plusieurs centres peut entraîner un délai de soumission et d’approbation plus important. En effet, il y a plus d’investigateurs dont les compétences et expériences sont à évaluer. Aussi, la faisabilité de l’étude pouvant être impactée par le nombre de centres, le temps d’évaluation peut être augmenté.

- Déterminer si la loi Jardé a permis de réduire les délais réglementaires des études impliquant la constitution d'une biocollection.
 - **Délai soumission**
 - De la date accord promotion à la soumission au CPP pour les études soumises avant Jardé.
 - De la date accord promotion à la soumission au CPP pour les études soumises après Jardé.
 - **Délai Approbation**
 - De la date de soumission à la date d'avis du CPP pour les études soumises avant Jardé.
 - De la date de soumission à la date d'avis du CPP pour les études soumises après Jardé.

Ajouter une biocollection à la recherche peut engendrer des délais réglementaires plus longs. En effet, avant la loi Jardé, le promoteur devait dans un premier temps faire une déclaration au MESR, à l'ARS et au CPP. Dorénavant, il soumet son projet au CPP et à l'ANSM (dans le cas où il s'agit d'une RI).

Le CPP lui, doit toujours évaluer la pertinence de la constitution d'une collection d'échantillons biologiques, cela pouvant expliquer un délai plus long.

Du fait que la loi Jardé a permis de clarifier et de simplifier les démarches relatives au projet impliquant la constitution d'une biocollection, il me semble pertinent de se demander si cela s'avère suffisant pour réduire les délais réglementaires.

6. Matériel et méthode

Afin de réaliser mon étude, je me suis tournée vers la DRCI de l'APHP afin de pouvoir utiliser leur base de données.

La base de données utilisée par l'APHP est « Easydore ». Easydore un outil de gestion de la recherche clinique permettant de traiter les aspects réglementaires et administratifs ainsi que de suivre la gestion de l'ensemble des projets.

Afin de pouvoir répondre à mes objectifs, j'ai fourni une grille de lecture (cf annexe 4) à la DRCI de l'APHP afin de réaliser une extraction de leur base. Une fois l'extraction

obtenue, j'ai défini un périmètre en fixant des critères pour obtenir ma population d'étude.

Au sein de l'APHP, les recherches interventionnelles sont classées en 4 niveaux de risque. A étant le risque le plus faible et D le risque le plus élevé comme l'explique le tableau ci-dessous.

Figure 6 : Classification des Recherches Interventionnelles au sein de l'APHP²⁶

Niveau de Risque	Essais médicaments, thérapie génique ou cellulaire, greffe de cellules	Physiopathologie	Imagerie / radio/ radiothérapie/ Isotopes	Chirurgie	Dispositifs médicaux
Risque A	*essais cliniques à faible niveau d'interventions			Biopsie usuelle (ganglionnaire...) Routine	DM de classe I marqué CE hors indication
Risque B	Phase IV Phase II d'associations de produits avec AMM	Invasif selon type d'actes sans injection de	Imagerie avec injection de produits de contraste ou de radiotraceurs		DM marqué CE classe IIB ou III en routine. DM marqué CE classe IIA hors indication. DM non marqué CE classe I (sauf invasif ou actif).
Risque C	Phase III Nouvelle indication Ou Population à risque	Invasif selon type d'actes avec injection de produits selon le produit	Phase d'apprentissage	Généralisation de nouvelles techniques	DM marqué CE classe IIB hors indication. DM marqué CE classe IIB ou III avec un peu de recul.
Risque D	Phase I ou phase II		Nouvelle technique mise au point	Technique chirurgicale innovante (notamment greffe de tissus et organes et implant artificiel hors silicone) mise au point.	DM marqué CE classe III hors indication. DM non marqué CE de classe I (invasif ou actif), IIA IIB ou III.

***Dans le cadre de la phase pilote, en vue de la préparation du règlement européen, cf. définition ci-dessous:**

Cas des essais à faible intervention :

Le promoteur est invité à préciser s'il considère l'essai clinique comme un essai clinique à faible niveau d'intervention et de transmettre une justification détaillée de cette affirmation.

Le règlement (UE) n° 536/2014 entend par "essai clinique à faible niveau d'intervention": un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes:

a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;

b) selon le protocole de l'étude clinique,

i) les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché;

ou

ii) l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés;

et

c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par

²⁶ <https://www.aphp.fr>

Dans un premier temps, j'ai fait le choix d'exclure de ma population d'analyse les recherches non interventionnelles ainsi que les interventionnelles de risque B, C et D car bien que cela aurait été intéressant, représentait un travail considérable afin de pouvoir récupérer l'ensemble des informations..

En effet, certaines études qualifiées comme RBM peuvent désormais être qualifiées comme des RI ou comme des RIRCM. J'ai fait le choix de garder uniquement les RBM et RI de niveau de risque A (niveau de risque le plus faible) car ce sont principalement les RBM de risque A qui peuvent désormais être qualifiées comme RIRCM comme le montre la figure ci-dessous.

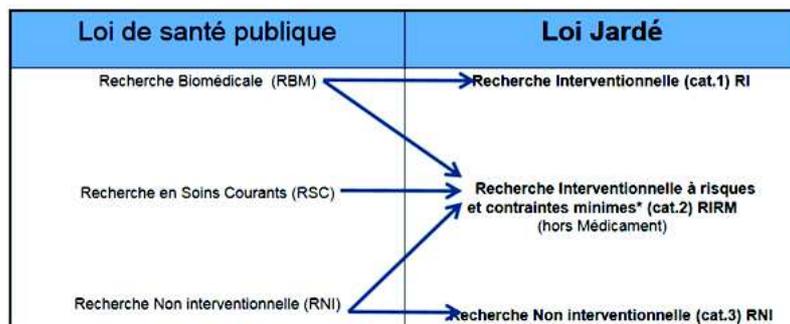


Figure 7 : Evolution des catégories de recherches suite à la publication de la loi Jardé

La catégorie des RNI a largement été impactée par la loi Jardé du fait qu'elles soient désormais soumises à une évaluation obligatoire par un CPP. Mon objectif vise à comparer l'ancienne versus la nouvelle législation. Les RNI ne disposaient, avant la loi Jardé, d'aucun cadre législatif. Ainsi il me paraît peu pertinent d'utiliser cette catégorie de recherche, les délais de soumissions et d'autorisations n'étant pas applicables avant la loi Jardé.

Suite aux filtres établies, j'ai obtenu une population de 382 projets dont 221 projets soumis avant la loi Jardé et 161 soumis selon la loi Jardé.

La BDD comptabilisait plus de 16 128 données théoriques à compléter (382 études avec 47 items).

Au sein de cette base, 5 items étaient indispensables pour répondre à mon objectif principal que sont : la date de réunion tripartite²⁷, la date de soumission CPP, la date d’avis du CPP, la date de soumission de l’ANSM et la date d’autorisation ANSM.

Sur 16 128 données théoriques, 3 014 données étaient manquantes.

Le taux de données manquantes était donc de : 18.69 %

Item	Date de soumission CPP	Date d’avis CPP	Date de soumission ANSM	Date d’autorisation ANSM	Date d’accord promotion	Date de la réunion tripartite
% de données manquantes	26.04 %	28.64%	22.55%	23.53%	5.73%	29.95%

Tableau 10 : Revue des données (base de données brute) des 5 items indispensables

Afin de récupérer un maximum de données, j’ai utilisé un projet réalisé par deux étudiantes de l’Unité de recherche de l’Est Parisien de l’APHP qui avaient obtenu, deux ans auparavant, une extraction de la base de données de la DRCI de l’APHP.

J’ai également consulté les chefs de projets de l’URC-EST pour récupérer l’ensemble des données des projets dont ils ont la charge.

J’ai par ailleurs recherché les informations sur les sites clinicaltrials.gov²⁸ et [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)²⁹.

Suite à ces différents moyens et recherches, le taux de données manquantes a pu être réduit à 10.43 %.

²⁷ La réunion tripartite : réunion interne à la DRCI. Elle est définie comme étant la réunion entre l’investigateur coordonnateur, le chef de projet ou coordinateur d’essais cliniques (CEC/CP) référent de l’URC, le chef de projet référent de la DRCI, les responsables de la gestion et des finances, l’AGEPS et l’OTTPI si besoin. Lors de cette réunion sont discutés les points essentiels du protocole dont les aspects règlementaires et législatifs, éthique, budgétaire, les aspects relatifs à la méthodologie, aux statistiques, aux stockages et analyses des données ainsi que les aspects relatifs à la vigilance et au produit expérimental (si applicable).

²⁸ <https://clinicaltrials.gov>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

	Item	Date de soumission CPP	Date d'avis CPP	Date de soumission ANSM	Date d'autorisation ANSM	Date d'accord promotion	Date de la réunion tripartite
Base brute	% de données manquantes	26.04 %	28.64%	22.55%	23.53%	5.73%	29.95%
Base après récupération des données manquantes	% de données manquantes	20.98%	23.05%	18.14%	20.59%	2.59%	26.69%

Tableau 11 : Comparaison des pourcentages de données manquantes entre la base de donnée brute et la base de donnée finale.

Puis j'ai supprimé de ma population d'analyse, les études pour lesquelles les données essentielles pour répondre à mon objectif principal étaient non renseignées ou aberrantes.

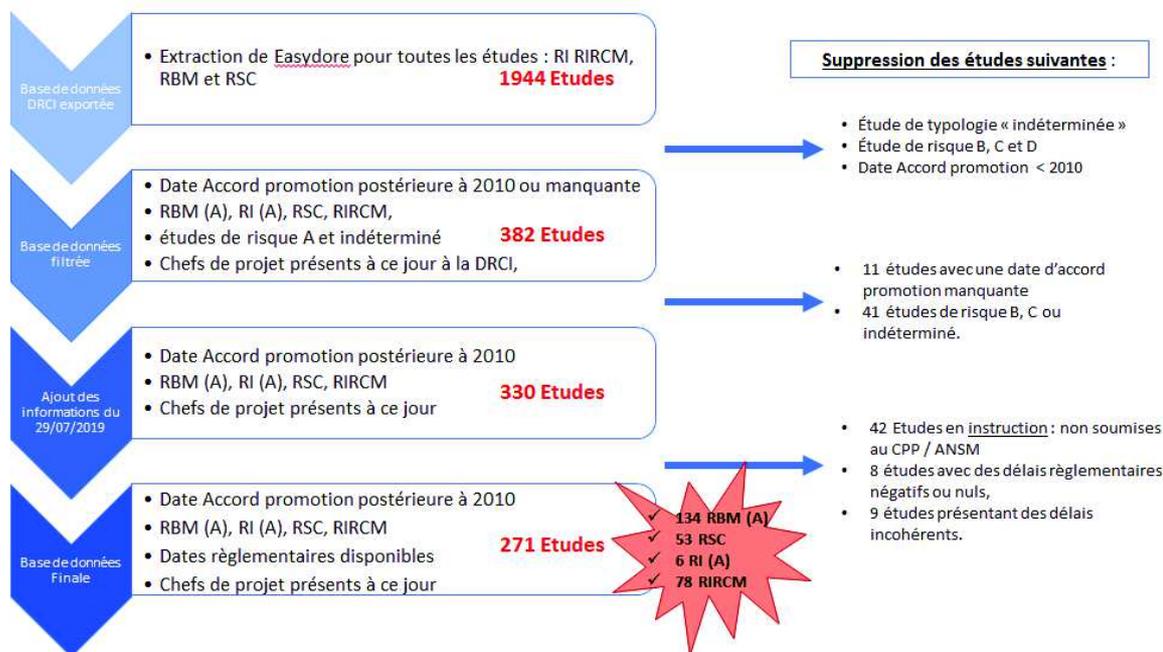


Figure 8 : Critères d'exclusion et sélection de la population d'étude.

J'ai donc finalement obtenu une population d'étude de 271 projets de recherche dont 191 soumises avant la loi Jardé et 89 soumises après.

POURCENTAGE D'ÉTUDES AVANT/APRÈS "JARDÉ"

■ Avant la loi Jarde (n= 191) ■ Après la loi Jardé (n = 89)

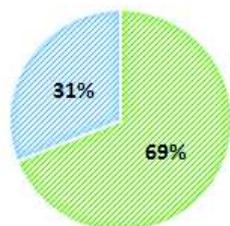


Figure 8 : Pourcentage d'étude contenue dans la base de données avant et après loi Jardé

TYPLOGIE DES RECHERCHES

■ RBM(A) ■ RSC ■ RI (A) ■ RIRCM

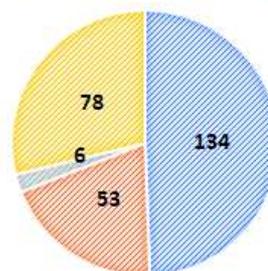


Figure 9 : Nombre de recherche selon la typologie dans la base de données finale

7. Analyses et Résultats

i. Résultat de l'objectif principal

L'objectif principal de mon étude était de comparer les délais réglementaires selon l'ancienne législation versus la loi Jardé. Pour cela, je voulais calculer les délais concernant les CPP et l'ANSM (pour les RBM et RI). Cependant, les délais relatifs à l'ANSM n'étaient disponibles que pour 6 RI et 138 RBM. La taille de l'échantillon des RI étant trop petit, je n'ai pas réalisé de test sur ces données.

Ainsi mes résultats présentent uniquement les délais relatifs au CPP.

		RBM A + RSC	RI A + RIRCM
Nombre d'études (n)		187	84
Délai Soumission CPP	Moyenne ± Ecart-type	227.81±176.87	273.28±258.72
	Min / Max	11 / 897	10 / 1232
	Médiane [Q1 ; Q3]	188[91 ; 362]	187 [103,5 ; 362]
Délai Avis CPP	Moyenne ± Ecart-type	78.46 ± 51,99	91.10 ± 51.90
	Min / Max	13 / 316	23 / 258
	Médiane [Q1 ; Q3]	64 [45 ; 97]	76 [51,5 ; 113,25]
Délai Total	Moyenne ± Ecart-type	296.1 ± 190.48	334.53± 244.65
	Min / Max	29 / 949	55 / 1092
	Médiane [Q1 ; Q3]	265.5 [150;384,5]	269 [156,5;432,5]

Concernant les **délais de soumission**, la population ne suivant pas une loi Normale j'ai réalisé le Test de Mann-Whitney avec lequel j'ai obtenu un résultat non significatif (p-value = 0,60). Je ne peux donc pas conclure à des distributions différentes de délais de soumissions entre les deux groupes.

Concernant les **délais d'approbation par le CPP**, la population ne suivant pas une loi Normale j'ai réalisé le Test de Mann-Whitney avec lequel j'ai obtenu un résultat significatif (p-value = 0,032). Je peux donc conclure à des distributions différentes de délais d'approbation par le CPP entre les deux groupes.

ii. Résultats des objectifs secondaires

Comparaison des délais règlementaires des RSC versus RIRCM : ancienne législation vs nouvelle législation

		RSC	RIRCM
Nombre d'études (n)		53	83
Délai Soumission	Moyenne ± Ecart-type	221,02 ± 192,90	281,50 ± 264,25
	Min / Max	14 / 857	10 / 1232
	Médiane [Q1 ; Q3]	147 [67 / 342]	194 [107 / 397]
Délai Autorisation	Moyenne ± Ecart-type	73.51± 45.75	88.88 ± 49.60
	Min / Max	13 / 218	23 / 258
	Médiane [Q1 ; Q3]	64 [37,75 ; 96]	74.5[52,25 ;111,75]
Délai Total	Moyenne ± Ecart-type	265,96 ± 199,08	344.65 ± 249.64
	Min / Max	29 / 897	63 / 1092
	Médiane [Q1 ; Q3]	206 [111 ; 350]	276 .5 [161,5 ; 447,25]

Concernant les **délais de soumission**, j'ai réalisé le Test de Mann-Whitney avec lequel j'ai obtenu un résultat non significatif (p-value = 0,28). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes de délais entre les deux groupes.

Pour les **délais d'approbation par le CPP**, j'ai également obtenu un résultat non significatif (p-value = 0,068). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes.

Comparaison des délais d'approbation (CPP) des études impliquant une population particulière soumises avant la loi Jardé et celles soumises après la loi Jardé :

		RSC population particulière	RIRCM population particulière
Nombre d'études (n)		20	24
Délais autorisation	Moyenne	84.15	89.09
	± Ecart-type	± 50.48	± 52.89
	Min / Max	21 / 218	23 / 237
	Médiane [Q1 ; Q3]	80.5 [37.75 ; 118.5]	74 [52 / 117]

Pour les **délais d'approbation par le CPP**, j'ai obtenu un résultat non significatif (p-value = 0,82). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes entre ces deux échantillons.

Comparaison des délais règlementaires des études multicentriques soumises avant la loi Jardé et celles soumises après la loi Jardé.

		RSC Multi Centrique	RIRCM Multi Centrique
Nombre d'études (n)		33	46
Délais soumission	Moyenne	201.16 ±155.41	285.93 ± 242.09
	± Ecart-type		
	Min / Max	14 / 496	10 / 1010
	Médiane [Q1 ; Q3]	158,5 [63.25 ; 347]	226 [103.5 ; 432]
Délais autorisation	Moyenne	76.97	86.35
	± Ecart-type	± 49.55	± 49.27
	Min / Max	13 / 218	24 / 258
	Médiane [Q1 ; Q3]	64 [43 ; 102,75]	76 [51,25 ; 110,75]

Concernant les **délais de soumission**, j'ai réalisé le Test de Mann-Whitney avec lequel j'ai obtenu un résultat non significatif (p-value = 0,19). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes.

Pour les **délais d’approbation par le CPP**, j’ai également obtenu un résultat non significatif (p -value = 0,34). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes.

Comparaison des délais règlementaires des études associées à une biocollection soumises avant la loi Jardé et celles soumises après la loi Jardé :

		RSC Avec collection biologique	RIRCM Avec collection biologique
Nombre d’études (n)		68	17
Délais soumission	Moyenne ± Ecart-type	227.04 ± 155.73	306.41 ± 262.73
	Min / Max	11 / 857	20 / 1010
	Médiane [Q1 ; Q3]	197 [116 ; 296]	197 [106 ; 484]
Délais autorisation	Moyenne± Ecart-type	74.29 ± 48.43	102 ± 61,07
	Min / Max	15 / 236	29 / 237
	Médiane [Q1 ; Q3]	60.5 [40 ; 93.25]	90.5 [62.25 / 109.75]

Concernant les **délais de soumission**, j’ai réalisé le Test de Mann-Whitney avec lequel j’ai obtenu un résultat non significatif (p -value = 0,43). Je ne peux pas conclure à des distributions différentes.

Concernant les **délais d’approbation par le CPP**, j’ai obtenu un résultat significatif (p -value = 0,049). Je peux donc conclure à des distributions différentes de délais d’approbation entre les deux groupes.

8. Discussion

a) Les délais de soumission de ma population d’étude n’ont pas été améliorés par la loi Jardé.

Ont été analysés les délais de soumission de 191 études soumises avant et de 89 études soumises après la loi Jardé.

La médiane du délai de soumission pour les études soumises avant la loi Jardé est de 188 jours et de 187 jours pour les études soumises après la loi Jardé.

Le test statistique réalisé n'a pas permis de mettre en évidence une différence de distribution des délais entre les études soumises avant et celles soumises après Jardé.

Les médianes étant quasiment identiques, je peux dire que la loi Jardé n'a pas permis d'améliorer les délais de soumission des RI de risque A et des RIRCM par rapport aux délais de soumission des RBM de risque A et des RSC.

b) Les délais d'approbation de ma population d'étude ont augmenté depuis la mise en application de la loi Jardé.

Pour ces mêmes études ont été analysés les délais d'approbation par le CPP. La médiane du délai d'avis pour les études avant la loi Jardé est de 64 jours et celle après la loi Jardé est de 76 jours.

Le résultat statistique montre une différence significative dans la distribution des délais entre les deux groupes ($p = 0,032$). Nous pouvons donc observer une augmentation du délai médian d'approbation depuis la mise en application de la loi Jardé.

Ces résultats peuvent, en partie, être expliqués par l'extension du champ d'application des recherches suite à la loi Jardé. Cette dernière implique que les RNI doivent obligatoirement être gérées par un promoteur et être soumises au CPP. De ce fait, le nombre de projet à traiter par le promoteur et le CPP a considérablement augmenté, ceci ayant directement impacté les délais de soumission et d'évaluation bien que les RIRCM et RNI soient évaluées en comité restreint³⁰ et peuvent suivre une procédure allégée tandis que les RI sont évaluées par un comité plénier. Les délais médians de soumission et d'approbation ne sont pas moins longs qu'avant. Il est donc légitime de se demander si nous pourrions réellement faire mieux en appliquant la loi Jardé tout en prenant en compte l'ajout de cette catégorie de recherche.

Par ailleurs, il m'a semblé pertinent de comparer les délais de soumission et d'autorisation des études multicentriques et des études associées à la constitution d'une collection biologique.

En effet, mettre en place des études comme celles-ci implique une charge de travail plus conséquente pour le promoteur et le CPP.

³⁰ Le comité restreint est composé de deux membres par collège avec au moins un biostatisticien ou épidémiologiste et le président ou vice-président.

De plus, je me suis intéressée aux délais d'autorisation pour les études impliquant une population particulière. Effectivement, l'évaluation d'un dossier d'une telle recherche peut prendre plus de temps pour le CPP.

J'ai donc comparé l'ensemble de ces délais avant et après la mise en application de la loi Jardé.

Un seul test s'est révélé significatif : il s'agit de la comparaison de la distribution des délais d'approbation des études associées à une biocollection. Le délai médian pour les études soumises avant la loi Jardé est de 60.5 et de 90.5 pour les études soumises après. Les délais d'approbation par les CPP des projets de recherche impliquant une biocollection sont donc plus longs depuis la mise en application de la loi Jardé.

Par ailleurs, je souhaitais comparer les délais réglementaires selon la typologie d'étude (RBM versus RI et RSC versus RIRCM). Comme dit plus tôt, je n'ai pas pu comparer les recherches interventionnelles du fait de la taille d'échantillon trop petite.

Cependant, j'ai pu effectuer cette comparaison pour les RSC et RIRCM. Les comparaisons des distributions des délais de soumission et d'autorisation ne se sont pas révélées significatives. Je ne peux pas conclure à une différence des délais réglementaires avant et après la loi Jardé. Malgré tout, on observe une tendance à l'augmentation des délais d'autorisation (délai médian des RSC = 64 / délai médian des RIRCM = 74.5). Le test n'est pas significatif (p -value = 0.068), mais je pense qu'avec un échantillon plus grand et donc une puissance plus importante, nous pourrions conclure à une augmentation.

9. Bilan et perspectives

Malgré les bonnes intentions de la loi Jardé, sa mise en application reste difficile 2ans après la publication de ses décrets d'application. En effet les multiples évolutions nécessitent un temps d'adaptation par l'ensemble des acteurs de la recherche.

Suite à la nouvelle qualification des projets de recherche et des nouvelles procédures de soumission, la loi Jardé constitue un réel défi pour les promoteurs avec un accroissement de leurs responsabilités notamment technico-réglementaires.

En effet, sa mise en application demande une mise à jour de leurs connaissances et cela de façon très régulière suite aux différents décrets et arrêtés.

De plus, l'évolution des critères de qualification a sans doute impacté les délais de soumission. En effet, le promoteur doit acquérir ces nouveaux textes pour soumettre au mieux son dossier. Bien sûr la loi Jardé a pour but de simplifier la qualification des projets de recherche mais cela demande un temps d'adaptation ainsi qu'une acquisition des connaissances.

Pour tenter de pallier ces difficultés, le Ministère des affaires sociales et de la santé a publié des arrêtés^{31, 32} permettant de fixer les actes pouvant entrer dans le cadre des RIRCM et RNI.

En 2018, la publication du RGPD a entraîné une mise à jour des méthodologies de références CNIL (MR 001 et MR 003). La modification des critères dispensant ou non de réaliser une demande d'autorisation à la CNIL entraîne pour les promoteurs de réviser leurs procédures de protection des données. De plus, le RGPD demande d'actualiser les notes d'informations et formulaires de consentement.

La loi Jardé a introduit la mise en place du tirage au sort des CPP pour l'examen des dossiers de soumissions des RIPH. Ce tirage au sort est une procédure bénéfique pour la recherche clinique notamment concernant les conflits d'intérêt. Cette procédure de désignation aléatoire du CPP se réalisait via l'application « Volontaires Recherches Biomédicales » sur laquelle le promoteur se connectait et obtenait le nom du CPP auquel il devait soumettre son dossier. Cette procédure n'a été que transitoire en attendant la mise en place de l'application de la CNRIPH (Commission Nationale pour les Recherches Impliquant la Personnes Humaine). Ces multiples changements demandent aux promoteurs de s'adapter et de revoir leurs procédures de soumission.

³¹ Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique – JOFR n°0107 du 6 mai 2017, <https://www.legifrance.gouv.fr>

³² Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique - JORF n°0089 du 17 avril 2018, <https://www.legifrance.gouv.fr>

Afin de suivre les points forts et les points faibles de la recherche clinique en France, il m'a semblé pertinent d'exposer les résultats de l'enquête du LEEM³³ concernant les délais relatifs au CPP. Cette enquête a pour objectif de placer la France par rapport aux autres pays en termes d'attractivité de la recherche clinique. L'attractivité dans ce domaine est évaluée selon plusieurs critères dont les délais réglementaires.

Les résultats de cette 9^{ème} enquête portant sur les années 2017 et 2018 montrent qu'entre la date de soumission et l'autorisation le délai médian est de 104 jours en combinant les deux instances avec un délai médian entre la soumission et l'approbation du CPP de 77,5 jours et le délai médian entre la soumission et l'autorisation de l'ANSM de 63 jours.



Figure 10 : résultats des délais réglementaires de la 7^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} enquête du LEEM concernant l'attractivité de la France en recherche clinique.

J'ai comparé mes résultats et ceux de cette enquête. A l'instar de cette dernière, on observe une augmentation du délai médian d'approbation par le CPP depuis 2016.



Figure 11 : Les délais réglementaires : résultats de l'étude portant sur les RBM (A), RI (A), RSCM et RIRCM

³³ <https://www.leem.org>

Cependant, la limite de mes résultats est que j'introduis un biais de sélection. En effet, mon projet porte uniquement sur les RBM A, RI A, RSC et RIRCM et exclue les RI de haut risque et les RNI.

Les résultats de cette étude et ceux que j'ai obtenus confirment que malgré les évolutions, les délais réglementaires ne s'améliorent pas encore.

C'est suite à la mise en application de la loi Jardé qu'a été instauré le tirage au sort des CPP. Cette procédure avait plusieurs objectifs dont l'amélioration des délais d'approbation.

Conscients de l'augmentation des délais, les acteurs de la recherche ont proposé une loi permettant d'améliorer la procédure de tirage au sort. Ainsi a été adoptée le 2 octobre 2018 la loi relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes³⁴.

Je me suis donc intéressée aux délais d'approbation des CPP des recherches soumises entre le 16/11/2016 (suite au décret d'application de la loi Jardé) et le 17/10/2018 (date d'application de la loi n°2018-892) et du délai d'approbation du CPP des projets soumis entre le 17/10/2018 et aujourd'hui. Cependant la base de données contient 62 études soumises avant cette loi et seulement 8 soumises après. Je n'ai pas la puissance nécessaire pour conclure sur une amélioration ou non du délai d'approbation. J'ai tout de même obtenu une diminution du délai médian, passant de 77 jours à 68,5 jours suite à la mise en application de la loi n°2018-892.

D'après cette étude, la loi Jardé n'a peut-être pas encore prouvé de réels bénéfices sur les délais de soumission et d'évaluation par les CPP concernant les recherches interventionnelles de faible risque et les RIRCM mais de nombreuses perspectives d'évolutions pourraient permettre de renforcer l'attractivité de la France dans ce domaine.

Avec la mise en place du RGPD, les méthodologies de référence CNIL ont été mises à jour. De ce fait, certaines études peuvent désormais entrer dans le champ d'application d'une MR tandis qu'auparavant elles nécessitaient une demande d'autorisation et au contraire d'autres n'y entrent plus et doivent donc obtenir une autorisation de la CNIL.

³⁴ Loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes, JORF n°0241 du 18 octobre 2018 ,<https://www.legifrance.gouv.fr>

Si plus d'études peuvent entrer dans un MR, cela pourrait améliorer les délais de soumission au CPP.

Il serait intéressant de réaliser à nouveau ce projet dans un délai de 3 ans. Ainsi toutes les études seront requalifiées sous la loi Jardé et les textes législatifs et réglementaires seront mieux compris par l'ensemble des acteurs. Il serait ainsi possible de conclure sur les réels avantages et inconvénients de la loi Jardé et de ses textes d'application. De plus, la mise en application de la loi Jardé a été interférée par la publication et mise en application du RGPD ne permettant pas d'attribuer la non-amélioration des délais uniquement à la loi Jardé.

Si ce projet était réalisé à nouveau en 2021, il serait pertinent de prendre en compte les procédures de soumission des RIRCM et des RNI. En effet, suite à la loi Jardé, ces deux catégories de recherches peuvent être soumises selon une procédure de soumission au CPP allégée impliquant un comité restreint. Le promoteur peut choisir de soumettre son dossier selon la procédure allégée mais dans le cas où le dossier s'avère plus complexe que prévu ou que le CPP délivre un avis défavorable, le promoteur a la possibilité de resoumettre son dossier selon la procédure « standard ». Ainsi se poserait la question du gain de temps final en soumettant selon la procédure allégée. Il serait donc intéressant de prendre ce critère en compte dans le calcul des délais.

De plus la population de l'étude inclurait davantage de recherches interventionnelles de risque A et nous pourrions de ce fait comparer spécifiquement les RBM et les RI comme il a été fait pour les RSC et RIRCM.

Il serait également possible de comparer les délais d'approbation des CPP avant et après la publication de la loi d'amélioration du tirage au sort de ces derniers.

Cette loi d'amélioration, loi n°2018-892 a été proposée et publiée dans un contexte où la procédure de tirage au sort des CPP suite à la loi Jardé était jugée inadaptée par les acteurs de la recherche clinique. Cette modification a été motivée par le souci de réduction des délais d'approbation par les CPP.

En effet, certains CPP n'avaient parfois pas la compétence appropriée pour évaluer certains projets de recherches. De ce fait, les délais devenaient plus longs du fait de la nécessité

d'obtenir l'avis d'expert. Ainsi, la loi n°2018-892 a pour objectif d'améliorer le principe de désignation aléatoire afin d'obtenir une meilleure efficacité du processus d'approbation par les CPP.

Pour cela, la loi précise que désormais, le tirage au sort se fera parmi les CPP disponibles (selon les dates de réunion de ces derniers) et disposant des compétences nécessaires à l'examen du projet. Nous pensons donc que suite à la mise en application de cette loi (mise en application directe, ne prévoyant pas de mesure réglementaire), les délais d'approbation du CPP seront moindres.

Dans le cadre de ce projet, j'ai souhaité faire cette comparaison avec la population d'étude en comparant les délais d'approbation des études soumises au CPP entre la 16/11/2016 et le 17/10/2018 et les délais d'approbation des études soumises au CPP entre le 17/10/2018 et aujourd'hui. Cependant, l'échantillon était trop petit pour tirer une conclusion.

Pour poursuivre dans ce sens, la loi n°2018-892 devrait intégrer des critères de randomisation supplémentaires afin d'améliorer la stratification de randomisation des CPP. Nous ne connaissons pas les critères qui seront ajoutés mais nous pensons qu'il serait pertinent de prendre en compte le nombre de dossier à évaluer par chaque CPP ainsi que leur période de fermeture estivale.

CONCLUSION

La Recherche Clinique en France a connu de grands bouleversements au travers des différents textes législatifs et règlementaires, ceci dans l'objectif d'améliorer la qualité, la transparence, de garantir la protection des personnes et de promouvoir l'attractivité de la France dans ce domaine.

Afin de garder sa place dans la compétition internationale, la France doit être à la hauteur et notamment en terme de délais règlementaires. En effet, il ne s'agit pas uniquement de dispositions administratives mais d'un réel handicap pour la conduite de la recherche clinique en France.

L'APHP est le premier promoteur Européen, ce qui prouve la capacité et l'énergie développées par les cliniciens et chercheurs pour proposer de nouveaux projets. Ce qui montre également que le milieu académique, bien qu'ayant moins de moyens, est très engagé dans ce domaine. De plus, la France investi beaucoup d'argent dans la recherche et l'équivalent en termes de budget au sein des programmes hospitaliers n'existe pas dans beaucoup d'autres pays.

Les délais règlementaires sont un élément déterminant pour la recherche. En effet, si les étapes de soumission et d'autorisation sont trop longues, cela impacte directement le démarrage de l'étude avec un possible retard dans les inclusions, pouvant ainsi être préjudiciable pour la publication.

La loi Jardé n'a pas permis à la France de garder sa place au niveau mondial mais malgré les difficultés, les CPP, l'ANSM et la CNIL vont dans le même sens et proposent des solutions et des phases de test afin d'aider les promoteurs et investigateurs à mieux comprendre et ainsi mieux soumettre leurs projets de recherche.

Il faut donc poursuivre nos efforts pour réduire les délais règlementaires, renforcer la formation des professionnels à la recherche clinique, développer les interactions entre les instances, les promoteurs académique et industriel et les investigateurs, favoriser le partage d'expertises et rester optimistes car la France reste un pays attractif pour la recherche clinique.

ANNEXES:

Annexe 1 : Contenu du dossier de soumission au CPP selon la loi Jardé³⁵

RIPH I	<ul style="list-style-type: none">- Lettre de soumission du projet (titre + n° IDRCB ou EudraCT, Nom du promoteur et de la personne de contact au niveau du promoteur, justification de la catégorie de l'étude, liste des documents fournis).- Protocole de recherche et son résumé- Notice d'information et formulaire de consentement- Attestation d'assurance- Justification de l'adéquation des moyens matériels, humains et techniques et leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.- Cv des investigateurs (n° RPPS obligatoire).- CTA si médicament- RCP ou BI (si médicament non autorisé)- Attestation de marquage CE si DM.- Document additionnel- Déclaration de conformité MR-001
RIPH II	<ul style="list-style-type: none">- Lettre de soumission du projet (titre + n° IDRCB, Nom du promoteur et de la personne de contact au niveau du promoteur, justification de la catégorie de l'étude, liste des documents fournis).- Protocole de recherche et son résumé- Notice d'information et formulaire de consentement- Attestation d'assurance- Justification de l'adéquation des moyens matériels, humains et techniques et leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.- Cv des investigateurs- Document additionnel- BI ou notice d'instruction du DM.- Si Hors Produit de Santé : formulaire de demande d'autorisation- Déclaration de conformité MR-001
RIPH III	<ul style="list-style-type: none">- Lettre de soumission du projet (titre + n° IDRCB, Nom du promoteur et de la personne de contact au niveau du promoteur, justification de la catégorie de l'étude, liste des documents fournis).- Numéro d'identification ID-RCB- Document attestant que la recherche est conçue et réalisée conformément aux dispositions législatives et réglementaires du décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux RIPH.- Résumé du protocole- Déclaration de conformité MR-003- Documents relatives à la recherche (si applicable) : notice d'information, questionnaires, CRF- CV investigateurs- Description de l'utilisation des données

³⁵ <http://www.chu-st-etienne.fr>

Annexe 2 : Contenu du dossier de soumission à l'ANSM selon la loi Jardé³⁶ :

RIPH I	<ul style="list-style-type: none">- Courrier de demande d'autorisation- Formulaire de demande d'AEC- Protocole- Résumé du protocole- Brochure investigateur ou RCP- Dossier du médicament expérimental- Dossier du médicament auxiliaire- Copie de l'avis CPP (dès que disponible)
--------	---

³⁶ Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI), <https://ansm.sante.fr>

Annexe 3: Grille de lecture

Identification de l'étude			
Acronyme			
Code projet			
Titre en Français			
Titre en anglais			
Spécialité			
URC responsable			
Chef de projet			
Date début prévisionnelle			
Date fin prévisionnelle			
Méthodologie de l'étude			
Mono / multi-centrique			
Nombre total de centre			
Typologie de la recherche)	RBM risque A <input type="checkbox"/>	RSC <input type="checkbox"/>	
	RI risque A <input type="checkbox"/>	RIRCM <input type="checkbox"/>	
Population particulière	Population vulnérable :		
	Femmes enceintes	<input type="checkbox"/>	
	Mineurs	<input type="checkbox"/>	
	Volontaires sains	<input type="checkbox"/>	
	Personnes âgées	<input type="checkbox"/>	
Insu	Ouvert <input type="checkbox"/>	Simple <input type="checkbox"/>	Double <input type="checkbox"/>
Plan d'étude	Croisé <input type="checkbox"/> parallèle <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>		
Randomisation	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Controlée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Type de comparaison	Supériorité <input type="checkbox"/>	Non-infériorité <input type="checkbox"/>	Infériorité <input type="checkbox"/>
Cluster	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Collection adossée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Règlementaire			
	Date soumission	Date avis favorable/ Autorisation	Date 1 ^{er} envoi /information
CPP			
ANSN			

Régime CNIL	Procédure simplifiée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
	MR001 <input type="checkbox"/> MR003 <input type="checkbox"/>	
Date Accusé de réception CNIL		
Date de déclaration/ de l'autorisation/ de l'enregistrement		
Numéro d'enregistrement Clinical Trials		
Suivi de l'étude		
Date accord promotion		
Date lancement du projet (tripartite)		
Date de première MEP		
Date de fin réelle		
Statut du projet	En instruction	<input type="checkbox"/>
	Autorisée mais aucune inclusion	<input type="checkbox"/>
	En cours d'inclusion	<input type="checkbox"/>
	Inclusions terminées mais suivis en cours	<input type="checkbox"/>
	Suivi terminé et analyses en cours	<input type="checkbox"/>
	Clôturée, analyses terminées	<input type="checkbox"/>
	Rapport final envoyé	<input type="checkbox"/>
	Résultats publiés	<input type="checkbox"/>
	Abandonnée	<input type="checkbox"/>
Inclusions	Nombre total de sujets prévu dans la recherche	
	Nombre total d'inclusion	
Publication		
Titre de la Publication		
Nom de la revue		
Impact Factor de la revue		
Reference PMID		
Date de première publication		

BIBLIOGRAPHIE

Textes réglementaires

Internationaux

Les bonnes Pratiques Cliniques de 2006

La déclaration de Manille de 1981

Les bonnes Pratiques de Fabrication de 1978

La déclaration d'HELSINKI de 1964 – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. World Medical Association. *Déclaration d'Helsinki* [en ligne] Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

Le Code de Nuremberg de 1947. Disponible sur :
http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5

Européen

Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. *RÈGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)*. Journal Officiel de l'Union Européenne, n°19 du 04 Mai 2016.

Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne. *Règlement (UE) No 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*. Journal Officiel de l'Union européenne, n°58 du 27 mai 2014.

Commission européenne. EU Guideline to Good Manufacturing Practice Medicinal ^[1]_[SEP]Products for Human and Veterinary Use, Annex 13, *Investigational Medicinal Products (ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374)*; 3 Février 2010 [en ligne] Disponible sur http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf^[1]_[SEP]

Commission européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne, n°262 du 14 Octobre 2003.

ICH. ICH Topic E6 (R1), Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), Juillet 2002 ^[1]_[SEP]

Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne, n°121 du 01 Mai 2001.

Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine de 1997. Série des traités européens - n° 164

Nationaux

Loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des CPP.
Journal Officiel de la République Française n°0241 du 18 octobre 2018.

Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/10/17/SSAX1813828L/jo/texte>

Loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données.
Journal Officiel de la République Française n°0141 du 21 juin 2018.

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/6/20/JUSC1732261L/jo/texte>

Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Journal Officiel de la République Française n°0109 du 10 mai 2017.

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034634217&dateTexte=20190908>

Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

Journal Officiel de la République Française n°0267 du 17 novembre 2016

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033394083&dateTexte=20190908>

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
Journal Officiel de la République Française n°0056 du 6 mars 2012 page 4138.

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2012/3/5/SASX0901817L/jo/texte>

Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

Journal Officiel de la République Française n°0157 du 8 juillet 2011 page 11826.

Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/7/7/ET SX1117652L/jo/texte>

Circulaire DGS/SD1C n° 2006-259 du 15 juin 2006 relative à la mise en place des comités de protection des personnes.

Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-07/a0070022.htm>

Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales.

Journal Officiel de la République Française n°99 du 27 avril 2006

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000458901&dateTexte=20190908>

Loi de programme n° 2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche.

Journal Officiel de la République Française n°92 du 19 avril 2006 page 5820

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000426953&dateTexte=20190907>

Circulaire DGS/SD1C n° 2005-123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions relatives aux recherches biomédicales issues de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-04/a0040036.htm>

Loi Informatique et Libertés de 1978.

Journal Officiel de la République Française du 7 janvier 1978 page 227

Disponible sur

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460&dateTexte=20190907>

Loi Huriet-Serusclet de 1988.

Journal Officiel de la République Française du 22 décembre 1988 page 16025

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831&dateTexte=20190907>

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé publique.

Journal Officiel de la République Française n°185 du 11 août 2004 page 14277.

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=20190907>

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Journal Officiel de la République Française du 22 décembre 1988 page 16025

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831&dateTexte=20190907>

Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Journal Officiel de la République Française du 7 janvier 1978 page 227.

Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460&dateTexte=20190907>

Articles

Amiel,P. (2006) La refondation de la réglementation française sur la recherche biomédicale par la loi du 9 août 2004, droit et santé en Afrique, 199-209

Amiel P. (2011) Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice électronique Disponible sur : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad>

Demarez JP. Recherches biomédicales et soins courants : un essai de clarification. La lettre du Pharmacologue – Vol 22-n°1

Frija-orvoën.E (2005). Nouvelle Directive Européenne et essais cliniques, Medecine/science, Volume (21) 73-76

Ginon A-S., Laigneau J-F. La réforme des recherches biomédicales: simplification ou nouvelles complexités? Revue Liris – Volume (18) : 8-10.

Halioua B. Insem, Département de recherche en éthique Université Paris-Sud-Paris-Saclay. Du Procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale. Le procès des médecins de Nuremberg, Toulouse, érès, 2018 (réédition) | Publié le : 19 Mai 2014

Jaillon,P. (2008) L'organisation de la recherche clinique en France : des nouvelles missions des délégations interrégionales à la recherche clinique.Elsevier,Volume (192) 929-939

Jaillon,P. (2004) Promoteurs d'essais cliniques en 2004 : l'impact de la nouvelle loi sur les recherches biomédicales. Récupéré le 12/03/2019 sur le site www.epigest.com/IMG/pdf/Apports_loi_9_8_2004_Jaillon.pdf?44/...

Lemaire F., Matei M., La loi Jardé facilitera t'elle la recherche clinique ? La Lettre du Cardiologue n° 464-465 - avril-mai 2013.

Lemaire,F.(2004). La recherche avec bénéfice individuel direct existe-t-elle ? Med sci Paris,20 Volume (2)244-247

Lemaire,F.(2019). La loi jardé : ce qui change. PresseMed.Volume(48) 238-242

F. Lemaire, M.Matei (2012) : De la loi Huriet à la loi Jardé. Réanimation (2012) Volume (21) 373-374.

Vanseymortier,M. They,JPenel,N.(2019)Evolution du cadre règlementaire de la recherche Clinique. BullCancer. Volume(106) 389–394

Rat C., Tudrej B., Kinouani S. , Guineberteau C.,^[1]Bertrand P., Renard V. , Saint-Lary O, et le Comité d'éthique du Collège national des généralistes enseignants. Encadrement règlementaire des recherches en médecine générale. Revue revue « Exercer » 2017 ; 135 :27-34.

Sites internet utiles :

<https://www.ansm.sante.fr>

<https://www.aphp.fr>

<https://www.cnil.fr>

<https://clinicaltrials.gov>

<http://www.cpp-sudmed2.fr>

<https://www.leem.org>

<https://www.legifrance.gouv.fr>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<http://www.senat.fr>

<https://solidarites-sante.gouv.fr>

<https://www.who.int/fr>

<http://www.wma.net/fr>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



FRAIRROT Marjolaine

Evolution de la réglementation en recherche clinique

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 116p.

RESUME

La recherche clinique connaît depuis 1947 de nombreuses évolutions en terme d'encadrement réglementaire. En effet la législation ne cesse d'évoluer avec la publication de lois, décrets et arrêtés au niveau national mais également au niveau européen avec le nouveau règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais portant sur le médicament. Le Règlement Général sur la Protection des Données a également marqué la réglementation concernant les données recueillies lors des essais et oblige les promoteurs a revoir certains aspects de leurs projets. Au niveau national, la loi Jardé a profondément impacté la recherche en apportant un cadre juridique unique à l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine permettant de ce fait d'encadrer les recherches non interventionnelles.

Cette loi a été adoptée dans l'objectif de promouvoir la recherche, d'harmoniser les procédures d'autorisation et ainsi de réduire les délais réglementaires. Or, trois ans après sa mise en application, les acteurs de la recherche clinique émettent des doutes concernant les réels bénéfices de cette loi.

MOTS CLES : Recherche Clinique – Réglementation - Loi Jardé – Règlement 536/2014 – RGPD

JURY

Président : Mme CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine, MCU hdr

Membres : Mr DAOUPHARS Mickael, PAH – PH

Mr BELLIEEN Jeremy, PU-PH

Mme SALHI Sarah, Chef de projet URC-EST (APHP)

Mr VERITE Philippe, PU

DATE DE SOUTENANCE : 25 septembre 2019