



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Réglementation en Recherche

**Focus sur la Loi relative aux Recherches
Impliquant la Personne Humaine entrée en
application le 18 novembre 2016**

Loi Jardé

Elaboré par le groupe de travail « Formation » du GIRCI SOHO

Version 3.0 du
25/05/2020

Introduction

Objectifs de ce support de formation

- ❑ Ce support peut servir d'autoformation sur la **Loi relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine dite Loi Jardé**, entrée en application le 18 novembre 2016
- ❑ Il peut aussi être utilisé pour une **présentation en face à face**
- ❑ Vulgarisé, il s'adresse à tout public averti ayant une formation de base scientifique ou médicale, et il devra être complété pour tout approfondissement
- ❑ Il n'est pas validant en tant que formation aux BPC



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Glossaire



Glossaire

- AC : Autorité(s) compétente(s)
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
- CE : Consentement éclairé
- CESREES : Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
- CSP : Code la Santé Publique
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- DMDIV : Dispositif médical de diagnostic in vitro
- DM : Dispositif médical
- e-CRF : electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)



Glossaire

- EvIG : Evénement Indésirable Grave
- EI : Effet Indésirable
- HAS : Haute Autorité de Santé
- LSP : Loi de Santé Publique
- ME : Médicament Expérimental
- MESRI : Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
- MR : Méthodologie de Référence
- RI : Recherches Interventionnelles
- RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine
- RNI : Recherches Non-Interventionnelles
- UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie



Sommaire

La réglementation en recherche en vigueur : historique

Loi Jardé : typologie des projets de recherche

Loi Jardé : changements majeurs apportés

Les points positifs

Les points d'attention

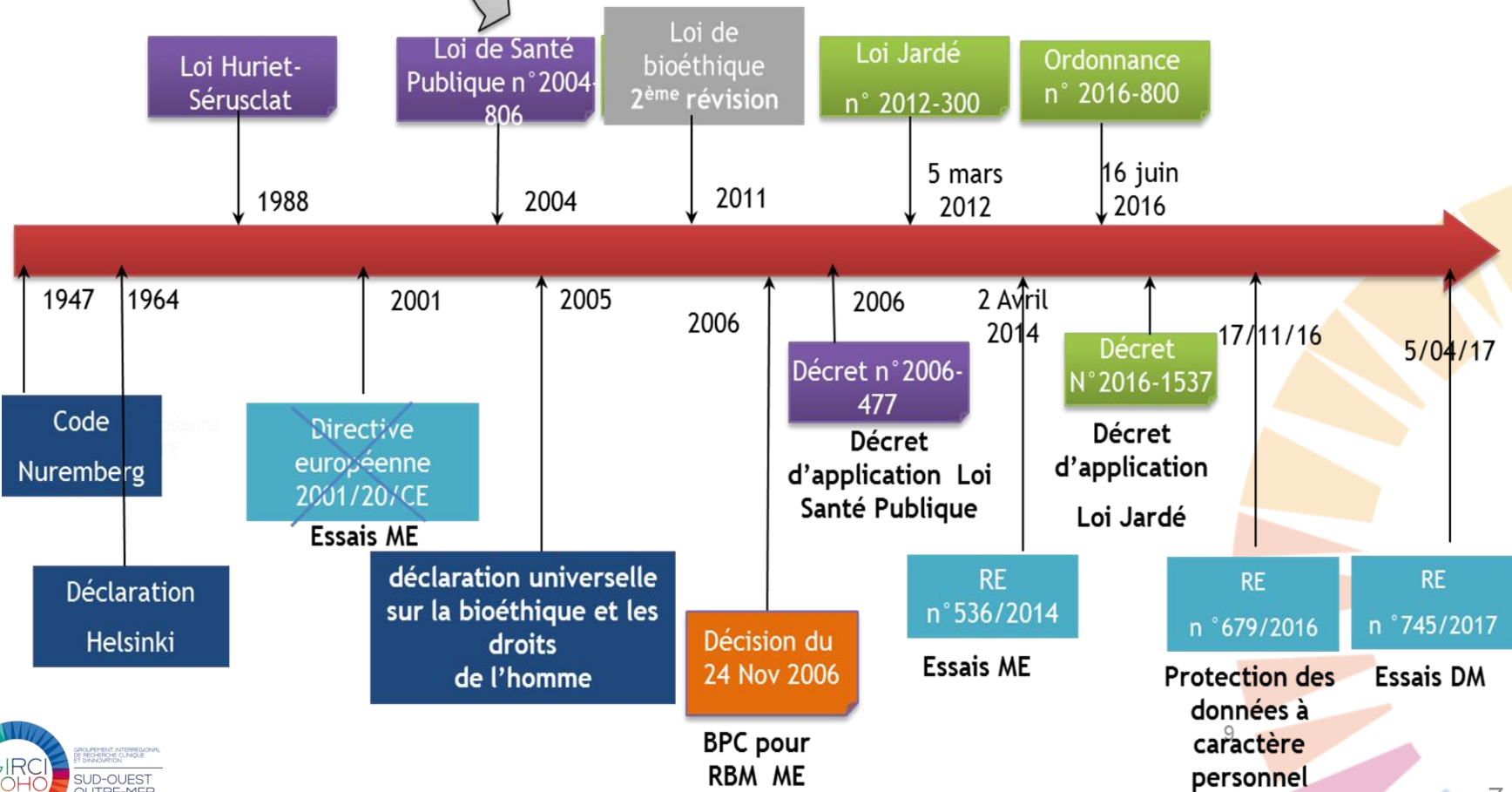
Synthèse



La réglementation en vigueur en recherche ...en résumé



Transposition en droit français de la Directive européenne





Loi Jardé – La typologie des projets de recherche

Révision de la typologie des recherches en fonction du risque et de la contrainte ajoutés par la recherche = « approche basée sur le risque »

Nouvelles définitions des recherches impliquant la personne humaine

Elargissement du champ de la recherche impliquant la personne humaine à des disciplines « non médicales » (recherche en sociologie, psychologie,..).

La loi Jardé (Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux RIPH)

LES CHANGEMENTS MAJEURS APPORTÉS

Un cadre juridique unique, harmonisé pour toutes les recherches impliquant la personne humaine

Un socle réglementaire commun pour toutes les catégories de recherche :

- promoteur (les 3 catégories)
- avis CPP (les 3 catégories)

Une approche pragmatique basée sur le risque avec 3 catégories de recherches en fonction des risques & contraintes ajoutés par la recherche

Clarification des démarches à effectuer dans le cadre de la constitution de collection & informatisation de données

Révision des règles du consentement & nouvelles possibilités de dérogation

Tirage au sort du CPP sur toute la France via le CNRIH (avec mise en œuvre d'une procédure accélérée pour les RIPH cat 2 et 3)

Nouvelles sanctions pénales :

- 3 ans prison & 45k€ amende si RIPH pratiquée sans consentement ou opposition personne
- 1 ans prison & 15k€ amende si début RIPH avant avis CPP

Autorisation de lieux de recherche exigée pour :

- RIPH Catégorie 1 en dehors d'un lieu de soins
- 1ère administration d'un médicament
- Condition clinique distincte du service (ex : volontaires sains)



La loi Jardé -Définition

Article L1121-1 du CSP

Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales désignées ci-après par les termes « Recherche Impliquant la



CATEGORIE 1: Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle



CATEGORIE 2: Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



CATEGORIE 3: Recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte 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

Le caractère minime des risques et contraintes liés à la réalisation de la ou des interventions détaillées et justifiées dans le protocole de recherche s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles du type d'intervention, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés

Loi Jardé – Nature des interventions

RIPH cat. 1°

Recherches interventionnelles

- Recherches qui comportent une **intervention sur la personne non justifiée** par sa prise en charge habituelle (*Article 1 L. 1121-1 du CSP*).
- Ces projets peuvent porter sur :
 - Médicaments
 - Dispositifs médicaux stériles /dispositifs de diagnostic *in vitro*
 - Hors Produits de Santé

Loi Jardé – Nature des interventions

RIPH cat.
2°

Recherches interventionnelles à
risques et contraintes minimales

- Recherches qui comportent l'**ajout par rapport à la pratique courante** d'une ou de plusieurs interventions mentionnées sur la liste figurant en annexe 1 de l'Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches (*Article 2 L. 1121-1 du CSP*).
- Exemples d'interventions :
 - Prélèvements sanguins *spécifiques de la recherche*
 - Examens non invasifs (ex: exploration fonctionnelle respiratoire) et imagerie sans injection
 - Entretiens et questionnaires *dont les résultats* peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle
 - Randomisation (attribution aléatoire d'actes, de stratégies ou d'interventions *de pratique courante*).

Loi Jardé – Nature des interventions

RIPH cat. 3°

Recherches non
interventionnelles

- Recherches qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés **conformément à la pratique courante** et mentionnées dans la liste figurant en annexe 1 de l'Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches (*Article 3 L. 1121-1 du CSP*).
- Exemples d'actes ou de procédures supplémentaires :
 - Prélèvement *de volume supplémentaire de sang dans le cadre d'un prélèvement de soin (dans la limite d'un volume maximal, cf annexe 2 de l'arrêté)*
 - Recueil d'éléments de produits du corps humain qui ne présente aucun caractère invasif et non prélevé dans le cadre du soin (salive, glaire, urine, selles, lait maternel ...)
 - Ecouvillonnages superficiels de la peau, du nez, du conduit auditif...
 - Recueil par capteurs extracorporels non invasifs (ex: électrocardiogramme, électroencéphalogramme...)
 - Enregistrements audios, vidéos, photographiques hors imagerie médicale
 - Entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent pas conduire à une modification de prise en charge habituelle *ou ne mettent pas en jeu la sécurité du patient*

Lien vers [l'Arrêté](#) du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP



Loi Jardé – Impact sur les démarches réglementaires

| Démarches | RIPH 1 | RIPH 2 | RIPH 3 |
|-----------|--------|-------------------------|---------------------------------------|
| Assurance | X | X | Non |
| CPP | X | X | X |
| ANSM | X | Envoi résumé & avis CPP | Envoi résumé & avis CPP |
| CNIL | MR001* | MR001* | MR003* – (MR002 pour les DM DIV)** |

La notion de promoteur et investigateur est élargie à tout type de recherche

*Engagement de conformité à la méthodologie de référence (MR) MR001, 002 ou 003

** DM-DIV = dispositifs médicaux de diagnostic In vitro



Etudes hors loi Jardé

❖ Rétrospectives :

- Etudes rétrospectives sur données
- Etudes sur des collections biologiques déjà constituées

❖ Prospectives :

- Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé
- Etudes sur produits cosmétiques
- Evaluations des pratiques professionnelles
- Enquêtes de satisfaction

[Lien Article R-1121-1 du CSP](#)

Impact sur les démarches réglementaires: le cas particulier des RNI

Recherches Non Interventionnelles

Loi Jardé

Hors loi Jardé

Avis CPP

Cas 1
Engagement
de conformité
MR 0003

Cas 2
Etude hors MR
Demande
d'autorisation
CNIL

Pas d'avis CPP

Cas 1
Engagement
conformité
MR0004
+ déclaration
sur le site de
l'INDS

Cas 2
Etude hors
MR 0004
**Circuit INDS-
CESREES-CNIL**

* Portant sur des données existantes avec changement de finalité et/ou des éléments biologiques existants considérées comme n'impliquant pas la personne humaine (SNIRAM, CPAM, registres, études, statistiques..) : **HORS LOI JARDE !**



Loi Jardé – Impact sur le recueil du consentement

| RIPH Catégorie 1 | RIPH Catégorie 2 | RIPH Catégorie 3 |
|---|--|---|
| Obligation d'information individuelle de la personne | Obligation d'information individuelle de la personne ou collective sur dérogation | Obligation d'information individuelle de la personne |
| Consentement libre, éclairé et recueilli par écrit ; | Consentement libre, éclairé et exprès (= oral ou écrit) | Déclaration de non opposition libre et éclairée |

Toute personne majeure peut désigner une **personne de confiance** qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Elle rend compte de la volonté de la personne. Son témoignage prévaut sur tout autre témoignage. Cette désignation est faite par écrit et cosignée par la personne désignée. Elle est révisable et révoquée à tout moment.



Loi Jardé – Impact sur le recueil du consentement

RIPH Catégorie 1 = obligation d'information individuelle et préalable de la personne : les cas particuliers

| | Recherche en situation d'urgence | Recherche en situation d'urgence vitale immédiate | Impossibilité à consentir par écrit |
|---|---|--|---|
| <u>Participant</u> <ul style="list-style-type: none">- Inclusion- Poursuite | <ul style="list-style-type: none">- Inclusion sans accord préalable- Information et accord dès que possible | | <ul style="list-style-type: none">- Obtention de l'accord oral- Non applicable |
| <u>Proche</u> <ul style="list-style-type: none">- Inclusion- Poursuite | <ul style="list-style-type: none">- Si présent : obligation de sollicitation du proche- Si non présent : inclusion possible du participant- Information et accord dès que possible | <ul style="list-style-type: none">- Présent ou non présent : pas d'obligation de sollicitation et inclusion possible du participant- Information et accord dès que possible | <ul style="list-style-type: none">- Si présent : attestation écrite- Non applicable |



Loi Jardé – Impact sur le recueil du consentement

Cas particulier des recherches portant sur les enfants (Art. L. art. L1121-7) :

Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches de catégorie 1 et 2 que si **des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures** et dans les conditions suivantes:

- **Importance du bénéfice escompté pour ces personnes, de nature à justifier le risque prévisible encouru**
- **Importance au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs**

✓ **Consentement adapté pour les mineurs**

✓ **Autorisation d'un seul parent si :**

- Risque minime
- Autre titulaire absent
- Le participant n'est pas un volontaire sain

Si l'enfant devient majeur avant la fin de la recherche, la confirmation du consentement est à recueillir.

Loi Jardé:

Qui peut être investigateur?

| | RIPH 1° catégorie | RIPH 2° catégorie | RIPH 3° catégorie |
|--|---|----------------------|--|
| Cadre général | Médecin justifiant d'une expérience appropriée | | Personne reconnue comme qualifiée par le CPP |
| Odontologie | Chirurgien-dentiste ou Médecin justifiant d'une expérience appropriée | | |
| Maïeutique | Sage femme ou Médecin justifiant d'une expérience appropriée | | |
| Soins infirmiers | Médecin justifiant d'une expérience appropriée | Médecin ou Infirmier | |
| Sciences du comportement humain | Conjointement avec l'investigateur une personne qualifiée | | |
| Autres recherches avec risques et contraintes minimales | NA | Personne qualifiée | |

L'investigateur peut être une « **personne qualifiée** » pour certaines recherches de catégorie 2 et 3 après validation par le CPP (**Article L.1121-4**)

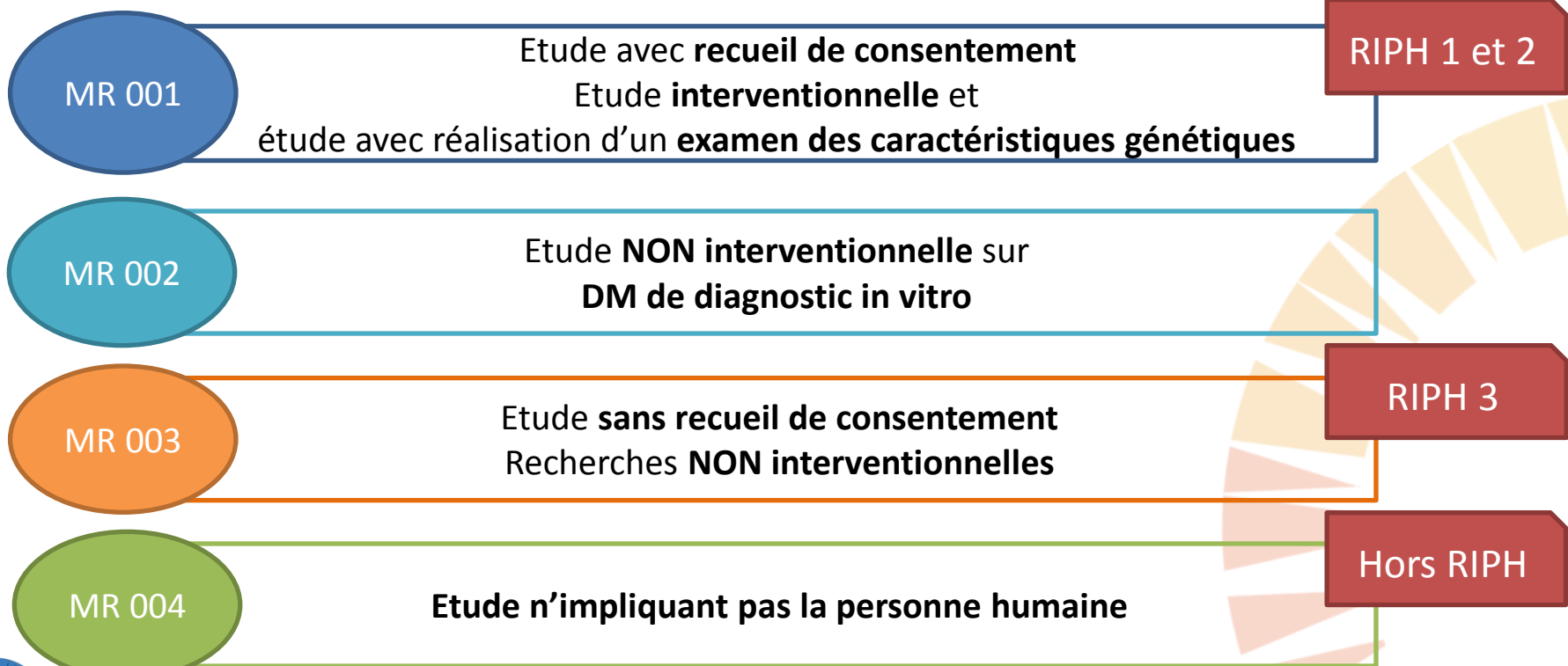
Loi Jardé – Impact sur la vigilance

| RIPH 1° catégorie | | | RIPH 2° catégorie | RIPH 3° catégorie |
|---|--------------------|-----------------------|---|-------------------|
| Médicament expérimental | Dispositif médical | Hors Produit de Santé | Notification dans le cadre du soin au service concerné | |
| Notification des EvIG, EI et incidents par l'investigateur au promoteur sans délai et en conformité avec le protocole (enregistrement dans l'e-CRF) | | | Médicament : Centre Régional de Pharmacovigilance | |
| Modalités de déclaration par le promoteur aux AC (CPP & ANSM) | | | Dispositif médical : Matéiovigilance | |
| Déclaration de faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes <u>sans délai</u> à l'ANSM & au CPP | | | Produits sanguins labiles : Biovigilance | |
| Déclaration des décès ou mise en jeu du pronostic vital <u>sans délai</u> à l'ANSM | | | | |
| Pour les recherches sur médicament et volontaire sain, tout événement indésirable grave doit être déclaré sans délai, quelque soit le critère de gravité | | | | |



Loi informatique et Libertés : les méthodologies de références

- Aucune autorisation de la CNIL n'est requise si la recherche peut être réalisée conformément aux dispositions d'une méthodologie de référence (MR-001, MR-002 ou MR-003, MR-004, ...), et si le responsable du traitement des données a réalisé en ligne depuis le site de la CNIL un engagement de conformité à l'une de ces méthodologies.
- Si la recherche n'entre pas dans le cadre de la méthodologie de référence : déclaration normale nécessaire afin d'obtenir une autorisation CNIL



Loi Jardé : les points positifs

- **Simplification des démarches liées à la loi informatique et libertés : disparition du CCTIRS, engagement de conformité élargi aux RIPH cat 2 et 3**
- **Possibilité d'encadrement des RIPH cat 2 et 3 sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée** (autre qu'un médecin) si la recherche est sans impact sur la prise en charge médicale des personnes
- **Possibilité pour un patient de participer à une recherche sans affiliation à un régime de sécurité sociale** dans le cadre des RIPH de cat 3 (RNI) et de certaines RI (cat 1 et 2) (autorisation motivée du CPP)
- **Financement des médicaments expérimentaux pour les recherches avec un intérêt de santé publique (« à finalité non commerciale ») :**
 - Médicament avec une AMM dans les indications de l'AMM : la Sécurité Sociale prend en charge le médicament
 - Médicament avec une AMM mais hors indication : avis de l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) et de la HAS (Haute Autorité de

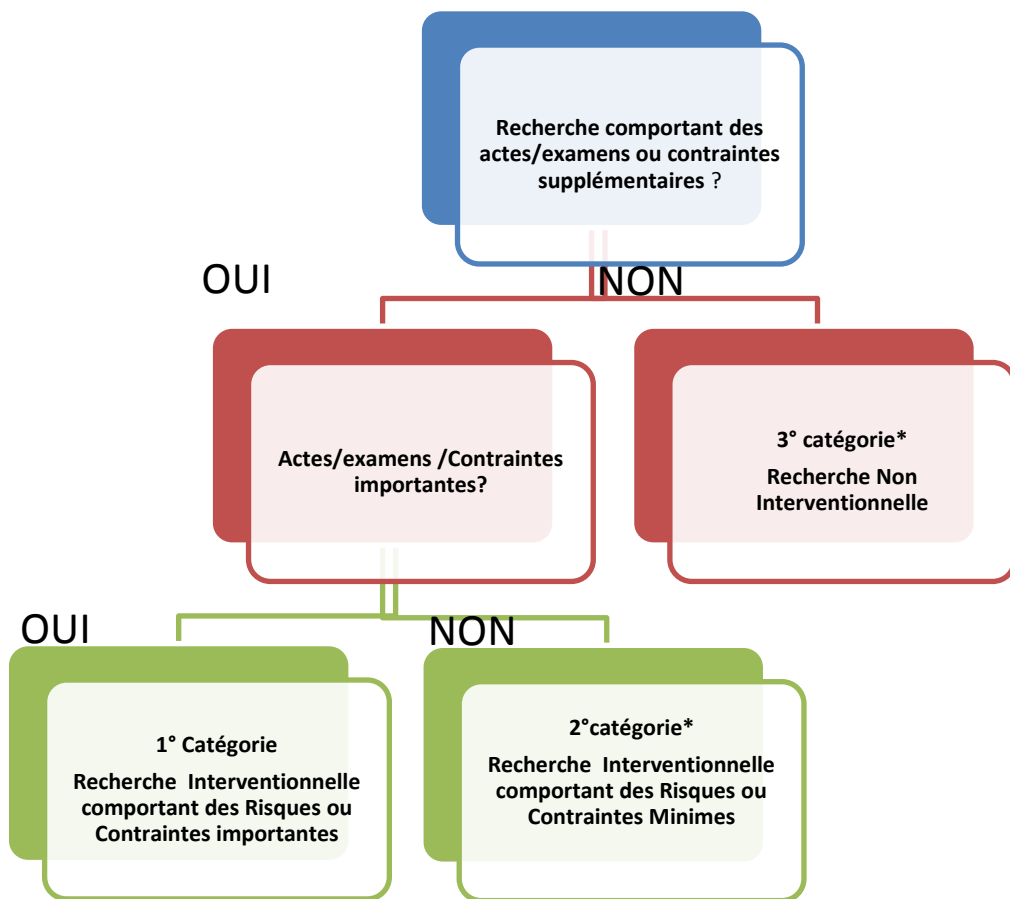
Loi Jardé – Les points d'attention

- Accroissement des responsabilités du promoteur (technico-réglementaire, monitoring)
- Vigilance de la recherche restreinte aux RIPH de cat.1 (vigilance du soin pour les cat. 2 et 3)*
- Nécessité pour les porteurs de projet d'être formés aux BPC

* *décret du 9 mai 2017*



Jardé or not Jardé : That is the question



RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
(RIPH)

* Cf Arrêtés des 12 avril 2018 définissant la liste des fixant la liste des recherches mentionnées au 2^{ème} et 3^o de l'article L. 1121-1 du CSP



LES DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES PAR CATÉGORIE DE RECHERCHE

| LOI JARDÉ | | | HORS LOI JARDÉ ³ |
|--|---|--|---|
| RIPH CAT 1 Recherches interventionnelles ⇒ intervention non justifiée par la prise en charge habituelle | | RIPH CAT 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales | RIPH CAT 3 Recherches non interventionnelles |
| Recherche sur médicaments | Recherche ne portant pas sur médicament | Hors produits de santé ou produits de santé ¹ (conditions habituelles d'utilisation) | Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle ² |
| Enregistrement (n° EudraCT) | Enregistrement (n° ID-RCB) | | |
| Enregistrement Clinical Trials (NCT*) | | | |
| Autorisation ANSM (ou UE pour les RE) | Autorisation ANSM | Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP) | |
| Avis favorable du CPP | | | |
| CNIL Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL si hors champ MR** | | CNIL Engagement de conformité à la MR003 ou Autorisation CNIL si hors du champ MR** | |
| Assurance (responsabilité civile du promoteur)** | | | |
| Information et Consentement écrit, libre et éclairé | | Information et Consentement écrit ou oral, libre et éclairé | Information et absence d'opposition |
| | | | Information et droit d'opposition |

- Etudes rétrospectives sur données
- Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé
- Etudes sur produits cosmétiques
- Evaluations des pratiques professionnelles
- Enquêtes de satisfaction

- CNIL**
- Cas n°1 : Engagement de conformité à la MR004
→ Inscription au registre des traitements de l'établissement
 - Cas n°2 : hors MR004
→ Circuit INDS-CEREES-CNIL

¹ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches – 2° de l'article L-1121-1 du CSP

² Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches – 3° de l'article L-1121-1 du CSP

³ Article R-1121-1 du CSP

* NCT : National Clinical Trial

** MR : Méthodologie de Référence





Tester vos connaissances sur la typologie des recherches

Titre : Insuffisance rénale aiguë en réanimation : effets hémodynamiques et volémiques de la variation de la concentration sodique du dialysat au cours de l'hémodiafiltration semi-continue en ligne


Objectifs : comparer la rétention hydrosodée, au 7ème jour d'une hémodiafiltration en ligne semi continue selon 2 niveaux usuels de concentration sodique (145 vs 140 mmol/L)

Intervention : Attribution de façon aléatoire de stratégies médicales de pratique courante

RIPH 2^{ème}
Catégorie



CPP + information ANSM
→ Information + CE des patients
ou urgence



Tester vos connaissances sur la typologie des recherches

TITRE : Evaluation de l'anxiété du patient et de son accompagnant lors de son admission dans un service d'oncologie

Intervention : Etudier le lien entre l'anxiété du patient et celle de son accompagnant

- ➔ Questionnaire supplémentaire de santé pour le patient et son accompagnant, connu et validé
- ➔ Pas de modification de la prise en charge habituelle

**RIPH 3^{ème}
Catégorie**



**CPP + information ANSM
➔ Information + non opposition**



Tester vos connaissances sur la typologie des recherches

- **TITRE** : Collecte de données sur le traitement endovasculaire par Aspiration Retriever Technique (ARTS) dans l'Accident Vasculaire Cérébral ischémique

Intervention : Recueil exclusif des données médicales à partir des dossiers médicaux

- ➔ Recueil de données rétrospectives à partir du dossier médical
- ➔ Réutilisation de données déjà collectées

HORS LOI JARDE



Comité d'éthique local

si publication envisagée



Pour plus de renseignements concernant la réglementation n'hésitez pas à contacter le relais opérationnel de votre zone géographique.

Retrouvez les différents contacts en cliquant sur le lien suivant :

<https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/habillage/annuaire1.png>



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Merci pour votre attention !

