



Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UEC 20

Initiation à la recherche

Organisation de la recherche, le
cadre éthique et juridique de la
recherche

Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de M-E.LLAU présenté le 18/03/2023.

Organisation de la recherche, le cadre éthique et juridique de la recherche

Certaines diapositives sont cachées. Elles n'ont pas été présentées en amphi et ne sont donc pas écrites dans ce cours.

I. Les textes législatifs et réglementaires

a. Historique mondial

L'origine de la recherche clinique prend naissance avec le code de Nuremberg en 1947 comprenant dix principes parmi lesquels :

- L'expérimentation sur l'homme pour le bien de la société est admissible.
- Consentement volontaire du sujet humain préalable
- Rédaction d'un protocole de recherche respectant sa personne

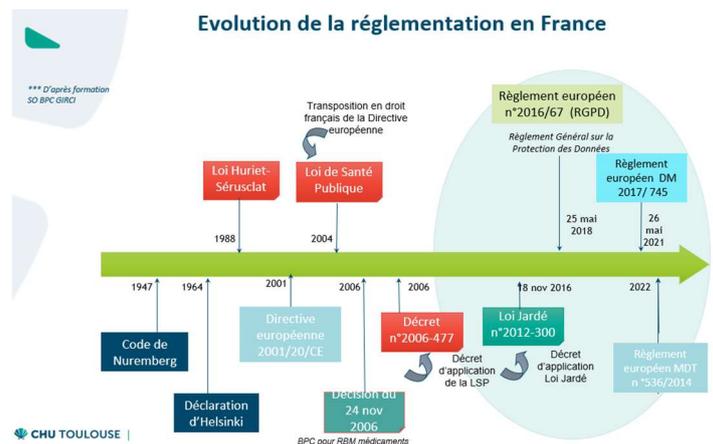


Procès de Nuremberg en 1945-1946

La déclaration d'Helsinki de 1964, élaborée par Association Médicale Mondiale, comprends les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. Cette déclaration impose une obligation de soumettre le protocole pour examen, commentaire, avis et le cas échéant approbation à un comité d'éthique. C'est toujours le cas aujourd'hui

b. Historique en France

- Loi Huriet-Sérusclat (2 sénateurs) de 1988.
- Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 : favorisation des essais cliniques en Europe
- Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et Décret relatif aux recherches biomédicales du 26 avril 2006
- Loi Jardé du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. Décret d'application du 16 novembre 2016, modifié le 2 mai 2017.



c. Modifications récentes

Ces modifications permettent de faire co-exister les différentes réglementations :

- Règlement européen pour les dispositifs médicaux, applicable depuis 2021
- Règlement européen pour les médicaments, applicable depuis le 31/01/2022

II. Acteurs, définitions et enjeux pour la France

a. Les acteurs de la recherche

- Le participant : Selon le cas c'est la personne de confiance, les titulaires de l'autorité parentale...
- Le promoteur : Le Promoteur lui-même, l'ARC mandaté par le promoteur, chef de projet
- L'investigateur : L'investigateur principal/coordonnateur, les paramédicaux (IDE, TEC, psychologues...), les investigateurs associés
- Les partenaires : Pharmacie, Biologie, Imagerie

1) Les participants

C'est un patient ou un volontaire sain (=Personne en bonne santé). Le volontaire sain accepte de participer à une étude clinique pour des motifs autres que médicaux, et ne retire pas de bénéfice de sa participation pour sa propre santé.

Certaines personnes sont protégées. C'est le cas des mineurs, des femmes enceintes et allaitantes et des personnes sous protection juridique ou hors d'état d'exprimer leur consentement.



Ils ne peuvent pas être sollicités pour des recherches interventionnelles que si des recherches d'une efficacité comparable peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :

- Soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru
- Soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation.

Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal (ex : étude sur maladies rares chez l'enfant, accouchement pour les femmes enceintes, réanimation)

2) Le promoteur

Article L1121-1 du code de la Santé Publique : « La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. »

Privés = industriels :

- Industrie, laboratoires pharmaceutiques, strat-up...
- Développement de produits (médicaments, Dispositifs Médicaux (DM))
- Financement industriel



Publics = institutionnels

- Les CHU = AP-HP, Lyon, Tlse...
- Les centres anti-cancéreux
- INSERM
- Associations, intergroupes...
- Stratégies thérapeutiques... catégories de personnes, maladies rares, physiopathologie épidémiologie, biologie...
- Financement institutionnel, co-financement industriel, fourniture produits...

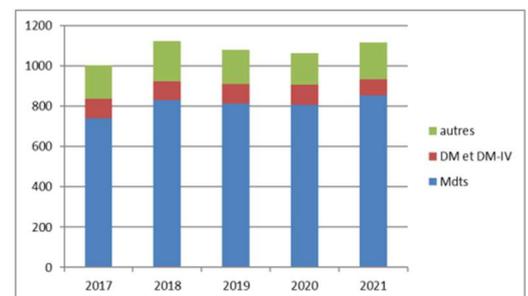


Avez-vous une idée du nombre de nouveaux essais cliniques (médicaments /DM/hors produit de santé) autorisés en France/an ?

Il y a environ 1100 essais cliniques autorisés en France par année. Il y a environ 80% des études réalisées en France qui concerne les médicaments (en bleu sur le schéma) et environ 10% sur les DM (en rouge)

Plus de 1100 essais cliniques autorisés en France par année

A noter : environ 15 refus annuels



Et près de 4000 Modifications Substantielles par an

On note environ 15 refus annuels.

Répartition des 15 500 des essais cliniques selon les promoteurs sur la période 2008-2017 :

Les institutions publiques fournissent 2/3 des essais cliniques, les industriels eux représentent 35% des essais cliniques.

Le promoteur en pratique :

Missions :

- Soumissions réglementaires
- Assurer financement
- Assurer sécurité des patients/ de l'étude
- Assurer qualité des données
- Assurer suivi et encadrement de l'étude

Equipe :

- Chef de projet / ARC réglementaire
- Chargé de vigilance
- ARC monitoring
- Gestion des données : Méthodologie, Data-management, biostatistiques

3) L'investigateur/les investigateurs

Définition :

- Investigateur principal : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche clinique sur un lieu
- Si plusieurs investigateurs : le promoteur désigne un investigateur coordinateur

Les investigateurs sont des médecins (pour toute étude), des paramédicaux dans leur champ de compétence et pour certaines études (à risque et contraintes minimales, hors produit de santé). L'investigateur doit être diplômé : Médecin ou paramédical diplômé et inscrits à son ordre national. Le médecin doit être un médecin thésé et avec une expérience appropriée dans la thématique et une formation dans la recherche clinique. Ce professionnel doit aussi avoir une formation récente aux bonnes pratiques cliniques.

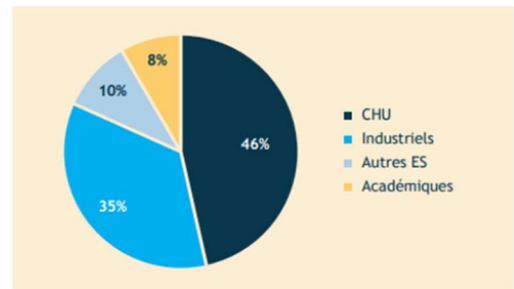
L'investigateur en pratique :

Missions :

- Sélection des patients
- Information et consentement
- Suivi des patients
- Recueil des données
- Sécurité et suivi des patients

Equipe :

- Investigateur associés
- Paramédicaux : IDE, neuropsychologue, orthophoniste, etc
- ARC investigateur
- Partenaires : imagerie, biologie, pharmacie.



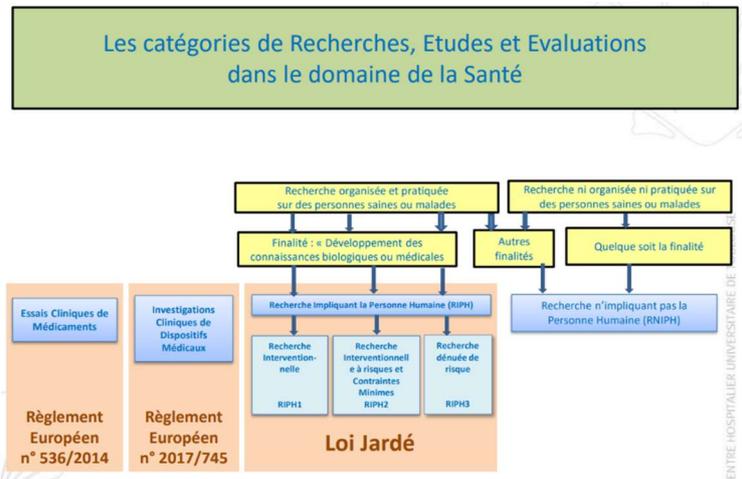
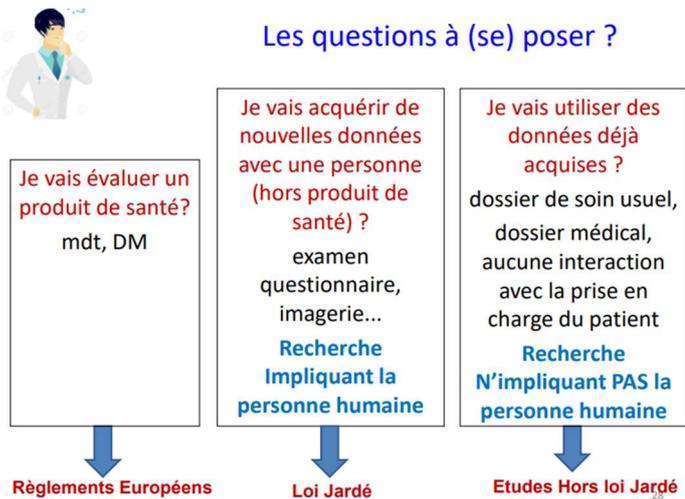
** d'après CNCR, Rapport CHU promoteur

4) Partenaires

La pharmacie a un rôle dans les études sur médicament ou dispositif médical. S'il s'agit d'un établissement santé, le médicament ou le DM passe par la pharmacie, elle fait la distribution. Dans certains cas, la pharmacie peut réaliser des fabrication, masquage, préparation, etc.

III. Les catégories de recherche

a. Généralités



La coexistence des réglementations est assez précise car il y a des catégories de recherches et chacune d'entre-elle va correspondre à une réglementation différente. Quand on débute une recherche, pour déterminer la catégorie, on se pose un certain nombre de question :

- Est-ce la recherche évalue un médicament ou un DM ? Dans ce cas-là, cette recherche est règlementée par les règlements Européens du DM ou du médicament.
- Est-ce que je vais acquérir de nouvelles données avec une personne (hors produit de santé) ? Dans ce cas-là, cette recherche est règlementée par la Loi Jardé.
- Est-ce je vais utiliser des données déjà acquises ? Dans ce cas-là, cette recherche est règlementée hors loi Jardé

b. Les études sur données ou rétrospectives

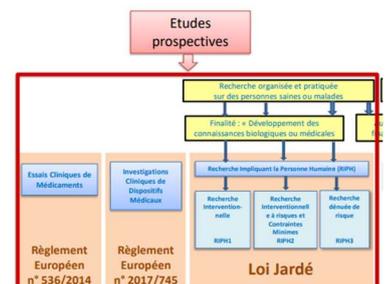
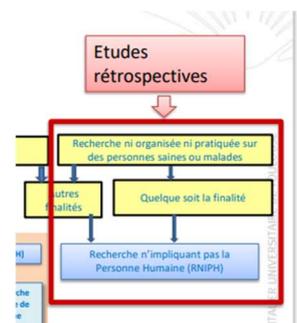
Dans ces études, les données sont déjà acquises et existantes dans le dossier médical. Elles ne rentrent pas dans la réglementation « loi Jardé » → Pas d'avis éthique

La constitution d'un fichier doit respecter loi CNIL et le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) :

- Information des patients
- Sécurité des données (ordi professionnel)
- Obligation d'inscription dans un registre

c. Les études prospectives

Dans ces études, il y a des interactions avec les participants. Sur la partie gauche du tableau (ci-contre), ce sont des études qui portent sur des produits de santé et à droite du tableau, ce sont des études qui ne portent pas sur des produits de santé.



Le contexte règlementaire est en mouvement :

- Loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine ou RIPH : Décret d'application n°2016-1537 du 16/11/16 modifié par le décret n°2017-884 du 09/05 /17. De nombreux arrêtés ont été publiés.
- 31 janvier 2022 : Règlement Européen des Essais Cliniques de Médicaments
- 2022 : Règlement Européen des Dispositifs Médicaux

d. Les règlements Européens (R.E)

Objectif : Harmoniser et simplifier les processus de soumissions, d'évaluation et de surveillance des essais cliniques sur les produits de santé menés au sein de l'UE. Ces règlements visent à faciliter les dépôts des projets transnationaux et ainsi réduire au minimum les divergences d'interprétation selon les pays.

R.E des médicaments : adopté en mai 2014, entré en vigueur le 31 janvier 2022 :

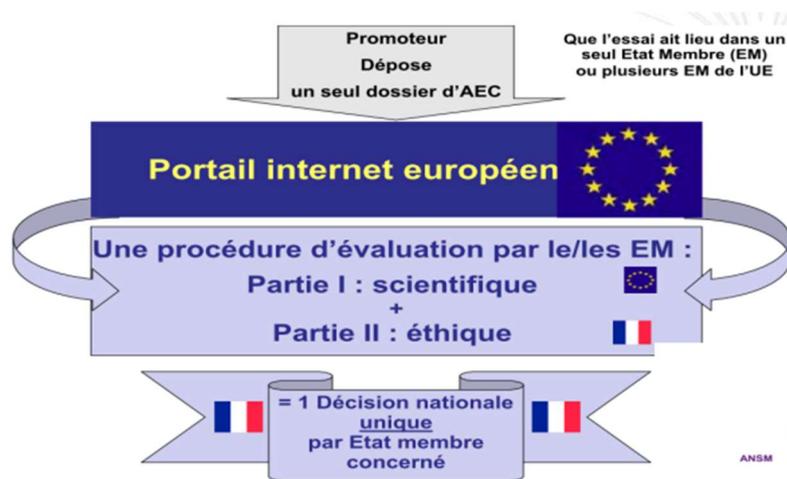
- Essais cliniques portant sur le médicament (phase 1 à 4)
- Phase transitoire jusqu'au 31 janvier 2025

R.E des dispositifs médicaux adopté en 2017, entré en vigueur le 26/05/2021 déploiement progressif :

- Concerne tous les process d'un DM : de l'évaluation à l'investigation clinique, surveillance post-marquage CE

e. Focus sur le règlement européen du médicament

Il existe une nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique (AEC) depuis le 31/01/2022 :

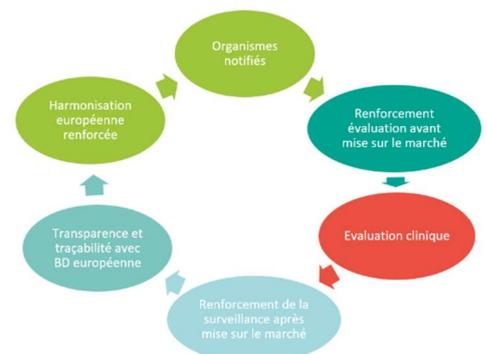


Le promoteur dépose un seul dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) que l'essai ait lieu dans un seul ou plusieurs états membres de l'UE. Il y a une décision unique donnée par l'état membre concernée, ce qui facilite les procédures.

f. Focus règlement européen des dispositifs médicaux

Concernant les DM, le RE des DM détaille et renforce le marquage CE à toutes les étapes :

- Organismes qui attribuent le marquage CE
- Renforcement de l'évaluation avant la mise sur le marché
- L'évaluation clinique
- Le renforcement de la surveillance après la mise sur le marché



- La transparence et la traçabilité avec une base de données européenne
- L'harmonisation européenne renforcée

IV. Les démarches réglementaires

a. Notion de risque

Que ce soit pour le règlement européens ou la loi Jardé, les législateurs ont voulu une approche basée sur le risque : plus le risque est important pour un patient pour participer à un essai clinique, plus les démarches règlementaires sont contraignantes.

Il y a 3 catégories de recherches :

RE des médicaments, RE des DM, loi Jardé ou RIPH 1 → recherches interventionnelles

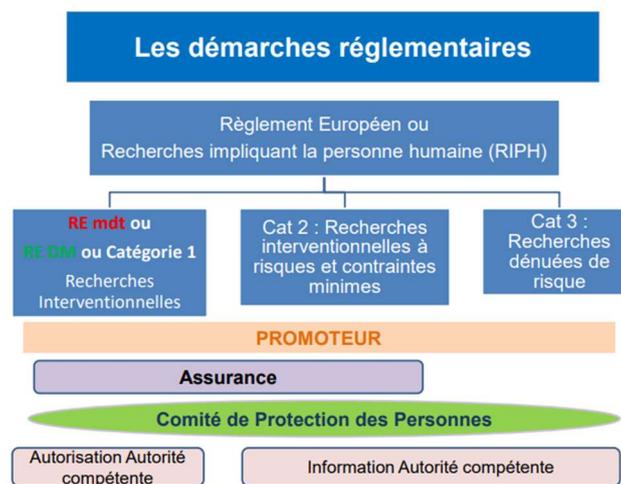
- Produits de santé (médicament ou DM) ou actes inhabituels
- Intervention non justifiée par la prise en charge habituelle
- → On rajoute un acte interventionnel pour le patient exemple : une ponction lombaire pour la recherche par exemple

Jardé, RIPH 2 → recherches à risque et contraintes minimales

- Actes peu différents de la pratique habituelle, peu invasifs
- Randomisation
- Liste fixée par arrêté/avril 18
- → On ajoute un acte peu invasif : un rendez-vous en plus par exemple

Jardé, RIPH 3 → Recherches dénuées de risque

- Recherches observationnelles prospectives
- Aucun risque, ni contrainte et tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manières habituelle
- → On prélève un tube en plus si on fait un BS par exemple



b. L'assurance de recherches cliniques

Dans le cas de l'assurance :

- Elle est contractée par le promoteur
- Régime de responsabilité pour faute présumée
- La garantie ne couvre pas les recherches avec la réglementation non respectée :
 - o Le consentement non recueilli
 - o Absence d'avis favorable CPP et autorisation AC
 - o Conditions de lieux non respectées

- Interdiction/suspension de l'autorité compétente...
- Elle est requise uniquement pour des recherches interventionnelles (cat 1, 2 et R.E. mdts et DM)

Comité de protection des personnes (aussi appelé comité d'éthique) :

Les comités de protection des personnes (CPP) sont des structures indépendantes et agréées par le ministère en charge de la santé.

Ils ont pour rôle de veiller à :

- La protection des personnes
- La pertinence de la recherche
 - L'évaluation bénéfice-risque : le risque encouru par le participant doit être en rapport avec le bénéfice escompté. On travaille sur le bénéfice individuel/collectif et le risque individuel/collectif. Ils doivent être favorables.

Le CPP est composé de 14 membres : Un collège scientifique composé de médecins, pharmaciens et IDE et un collège éthique, juridique et social avec des juristes, des associations de patients. Dans certains cas, des spécialistes sont obligatoires comme les pédiatres pour les études sur les enfants ou des personnes majeures incapables de donner leur consentement. Le CPP est composé de membres bénévoles qui doivent déclarer leurs liens directs ou indirects avec les promoteurs et les investigateurs de l'essai.

Carte des CPP en France



*d'après CNCP | Conférence Nationale des Comités de Protection des Personne

Il existe 39 CPP en France et ils sont attribués par tirage au sort (un essai peut être attribué à Toulouse comme à Paris ou Bordeaux...). Un avis favorable du CPP est obligatoire avant de débiter une recherche clinique.

Parallèlement aux CPP, il existe une autorité compétente : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM_{PS}). Sa mission est de délivrer aux promoteurs les autorisations pour tous les essais cliniques interventionnels qui comportent une intervention possiblement à risque sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle.

Ses rôles :

- Sécurité et qualité des produits
- Conditions d'utilisation = fabrication / circuit du produit
- Sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et méthodes utilisées
- Modalités prévues pour le suivi des personnes

Autorité compétente = Délivrance Autorisation

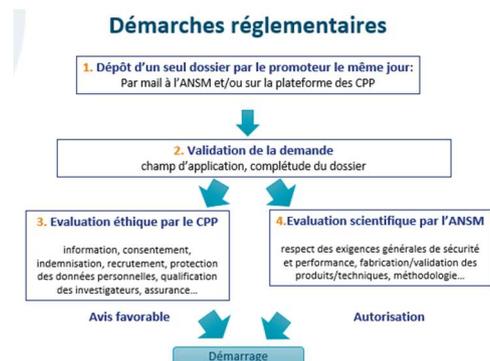
- Autorisation pour études Cat 1 ou Règlements Européens des médicaments/DM
- Information pour études Cat 2 ou 3

Si besoin, suspension, arrêt d'un essai clinique.

V. Principales démarches

a. Avant

Avant l'essai clinique, il y a le dépôt d'un seul dossier par le promoteur sur une plateforme (par mail à l'ANSM et/ou sur la plateforme des CPP). La recevabilité va être étudiée puis il y a une évaluation pour la partie éthique (CPP) et une évaluation par l'autorité compétente (ANSM_{PS}). On récupère l'avis favorable de l'ANSM et du CPP.



Délai de procédure : Le délai recevabilité est de 10 jours et l'examen d'un dossier est de 45 jours + 12 jours si questions.
Diapo 58 passée.

Concernant les dispositions financières, les produits sont fournis par le promoteur pendant le temps de la recherche à l'exception des médicaments et des DM utilisés dans l'AMM. Les frais supplémentaires sont pris en charge par promoteur. Il y a une nécessité de conclure une convention entre le promoteur et l'investigateur (l'établissement de santé) pour régir les conditions de réalisation (notamment financière) de l'essai clinique.

Patient est inclus dans le centre qu'après signature de la convention investigateur-promoteur.

b. Pendant

Pendant l'essai clinique, il y a un suivi de l'étude, une coordination, un suivi des centres. Une vigilance, un monitoring, une inclusion et recueil de données est mis en place. Le respect des bonnes pratiques cliniques doit être assuré.

L'approche de l'information/du consentement est basé sur le risque : plus l'étude est contraignante, plus il y a une nécessité de consentement précisé.

Dans tous les cas, le patient est informé. Dans le cas d'une étude interventionnelle, il faut obligatoirement un consentement écrit et signé. Pour les études RIPH 2, il faut un consentement libre, éclairé pouvant être donné par oral (pas obligatoirement par écrit) avec obligation par le médecin d'indiquer dans le dossier médical que le patient a accepté de participer à l'étude. Pour les études de catégories 3, il y a simplement un droit d'opposition : si la personne ne dit rien, on peut l'inclure.

L'information / consentement des volontaires

	Règ. Européen mdt/DM ou RIPH 1 : Recherches Interventionnelles	RIPH 2 : Recherche Interventionnelles à risques & contraintes minimales	RIPH 3 : Recherches dénuées de risque
INFORMATION DES SUJETS	Obligation d'information individuelle de la personne	Obligation d'information individuelle de la personne. Possibilité d'information collective dans certains cas (à valider par le CPP)	Obligation d'information individuelle de la personne Possibilité d'information collective dans certains cas (à valider par le CPP)
CONSENTEMENT	Consentement • Libre • Eclairé • Recueilli/écrit	Consentement • Libre • Eclairé • Exprimé (oral ou écrit) si oral à documenter dans le dossier médical	Droit d'opposition

Cas particulier : mineurs, situations d'urgence, personnes hors d'exprimer leur consentement...

Les règles de la vigilance

	Cat.1 : Recherches Interventionnelles Règlement européen mdt/DM	Cat.2 : Recherches Interventionnelles à risques & contraintes minimales	Cat.3. Recherches dénuées de risque
Rôle INVESTIGATEUR			
L'INVESTIGATEUR	Obligation de déclaration des Evènements indésirables, graves. Faits nouveaux de sécurité	Selon le protocole, sinon vigilances sanitaires s'appliquent. Faits nouveaux de sécurité	Seulement Vigilances sanitaires
Rôle PROMOTEUR			
LE PROMOTEUR	Enregistrement et évaluation des évènements déclarés. Déclaration SUSAR. Déclaration des faits nouveaux Rapport annuel de sécurité	Déclaration des faits nouveaux	

La vigilance consiste à assurer la sécurité des essais cliniques

Il y a une vigilance spécifique pour les essais clinique pour les catégories 1 et une vigilance du soin pour les catégories 2 et 3.

La vigilance est une obligation du promoteur et des investigateurs. Le promoteur évalue de façon continue la sécurité de la recherche en particulier mettre en évidence un éventuel signal montrant l'apparition d'un Effet Indésirable Grave (EIG).

Obligation des investigateurs :

- Information aux promoteurs
- Formulaire spécifique / information complète
- Suivi de l'observation.

Diapo 65 passée

c. A la fin de la Recherche

Le promoteur doit informer de la date effective de fin de recherche : La définition de la fin d'essai, du dernier patient est à préciser dans protocole.

Le promoteur doit émettre une Déclaration de Fin de Recherche auprès de l'AC et CPP dans un délai de 90 jours.

- Pour un arrêt anticipé, le promoteur doit émettre les motifs sous 15 jours.
- L'investigateur doit émettre un rapport de fin d'étude dans les 12 mois.
- Le promoteur doit faire une transmission du résumé du rapport final pour information à AC.
- Archivage : 15 ans.

VI. Exemples

Exemple 1 : étude RESP-IRM, porté par un manipulateur radio

Evaluer l'apport d'une séance de cohérence cardiaque pour diminuer l'état d'anxiété des patients lors de la réalisation d'un examen en imagerie médicale par résonance magnétique. Objectif : évaluer l'effet d'une séance de cohérence cardiaque sur le niveau d'anxiété des patients présentant une anxiété modérée à sévère, avant la réalisation d'un examen IRM programmé, en add-on d'une prise en charge habituelle, comparativement à un groupe contrôle qui bénéficiera d'une prise en charge habituelle seule.

- Critère de jugement : niveau d'anxiété des patients mesurée par une échelle d'anxiété
- Méthodo : essai randomisé ouvert, avec/s,ans cohérence cardiaque
- Nombre de sujets attendus : 60 patients (30 par groupe)
- Autorisation : juin 2023
- Financé par interrégion : 28 k€
- Début : automne 2023

Exemple 2 : Etude Pro HKM – SDRC, porté par IDE

Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'un dispositif associant hypnose, kinésithérapie et MEOPA dans le Syndrome Dououreux Régional Complexe de type I ou II (Algodystrophie, Causalgie) : essai d'intervention multidomaine

- Obj : Evaluer l'efficacité d'une intervention H/K/M sur l'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique) durant les 6 premiers mois de mise en place
- Critère de jugement : mesure de l'intensité de la douleur grâce à l'Echelle Visuelle Analogique (EVA)
- Méthodo : Essai randomisé bicentrique ouvert, en groupes parallèles
- Nbre de sujets attendus : 86 patients
- Autorisation : nov 2016
- Financé via Fondation APICIL et Appel à projet interne : 58 k€
- Début : 6/9/2017, Fin : Nov 2022
- Résultats : 62 patients inclus, attente des résultats

Exemple 3 : Etude VIRAGES, porté par IADE

Utilisation de la réalité virtuelle pour diminuer la consommation de morphiniques chez les adolescents opérés de scoliose : étude prospective randomisée en ouvert. Etude ViRAgeSS

- Obj : évaluer l'effet de l'association de séances de réalité virtuelle à la prise en charge habituelle sur la consommation cumulée de morphine
- Critère de jugement : critère pharmacologique facilement mesurable correspondant à la quantité cumulée, d'équivalent morphine consommée entre J1 et J3 post opératoire
- Méthodo : monocentrique prospective randomisée
- Nbre de sujets attendus : 102 patients âgés de 13 à 18 ans, soit 51 patients dans chaque groupe (avec/sans réalité virtuelle)
- Autorisation : avis favorable CPP 13/09/2021
- Début : octobre 2021
- Avancement : 75 enfants inclus.
- Financé via Appel à projet interne du CHU Toulouse (30 k€)