



HAL
open science

Éthique de la recherche : réglementations françaises et applications en oncologie radiothérapie

T. Haaser, D. Berdaï, R. Trouette, C. Dupin, S. Marty, B. L'azou, V. Berger,
M.-C. Saux

► To cite this version:

T. Haaser, D. Berdaï, R. Trouette, C. Dupin, S. Marty, et al.. Éthique de la recherche : réglementations françaises et applications en oncologie radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 2020, 24 (4), pp.306-315. 10.1016/j.canrad.2020.02.012 . inserm-02870954

HAL Id: inserm-02870954

<https://inserm.hal.science/inserm-02870954>

Submitted on 22 Aug 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Éthique de la recherche : réglementations françaises et applications en oncologie radiothérapie

Research ethics: French regulations and applications in radiation oncology

Thibaud HAASER ^{a*,b,c}, Driss BERDAÏ ^{c,d}, Renaud TROUETTE ^a, Charles DUPIN ^a, Sylvie MARTY ^{e,f}, Béatrice L'AZOU ^d, Valérie BERGER ^f, Marie-Claude SAUX ^{c,d}

^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Haut-Lévêque, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, avenue Magellan, 33600 Pessac

^b EA 4574 "Sciences, philosophie, humanités", université de Bordeaux - université Bordeaux Montaigne, domaine universitaire, 33607 Pessac

^c Comité de protection des personnes Sud-Ouest et outre-mer III, service de pharmacologie médicale, hôpital Pellegrin, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux

^d Faculté de pharmacie, université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux

^e Centre de coordination de cancérologie, hôpital Saint-André, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 1, rue Jean-Burguet, 33000 Bordeaux

^f Unité de recherche en soins et en sciences humaines, hôpital Pellegrin, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux

***Auteur correspondant** : T Haaser ; téléphone : 0557623300 ; fax : 0557623305 ; e-mail : thibaud.haaser@chu-bordeaux.fr

Conflit d'intérêts

Aucun

Résumé

La réglementation française en termes d'éthique de la recherche s'est structurée autour de la loi Jardé qui définit les recherches impliquant les personnes humaines. Les recherches impliquant la personne humaine nécessitent notamment une soumission des protocoles à un comité de protection des personnes avec une liste précise des documents à présenter en vue de l'obtention d'un avis favorable.

La loi Jardé définit différentes catégories de recherches et conditionne les démarches éthiques à réaliser avant la mise en place d'un protocole de recherche. Cet enjeu de catégorisation est central et doit faire partie intégrante de la réflexion des chercheurs dès le début du processus de recherche. Les recherches considérées comme n'impliquant la personne humaine nécessitent elles aussi un ensemble de précautions éthiques centrées sur l'information et le recueil de la non-opposition des personnes, en lien avec l'application du Règlement général sur la protection des données adopté par le Parlement européen. Ainsi de nombreuses références réglementaires existent et imposent un véritable travail en amont afin de respecter ces exigences en éthique de la recherche. Cet article a pour but de résumer les réglementations actuelles en se basant sur exemples s'appliquant spécifiquement au champ de la recherche en oncologie radiothérapie.

Mots clés

Éthique ; Recherche ; Personne humaine ; Comité de protection des personnes ; Oncologie radiothérapie

Abstract

French regulations about research ethics is based on the so-called Jardé law, which defines researches involving human beings. Researches involving human beings require the submission of research protocols to a committee for protection of persons with a precise list of documents to submit for a favourable opinion. This law describes different categories of researches and determines the ethical procedures to apply before setting up a research protocol. This issue of categorization is central and must be taken into account by researchers from the beginning of the research process. Researches considered as not involving human beings also require a set of ethical precautions focused on patients' information and the collection their non-opposition (due to the application of the General Data Protection Regulation adopted by the European Parliament). Thus, many regulations exist and they require a real work for researchers to meet these requirements in research ethics. This article aims to summarize French regulations. Selected examples are specifically taken into the field of radiation oncology research.

Keywords

Research; Ethics; Human beings; Committee for Protection of Persons; Radiation oncology

1. Introduction

Le domaine de la recherche en santé est un exemple paradigmatique de la mise en place d'une régulation éthique structurée. Cette exigence éthique doit être le fil conducteur de la conduite des travaux de recherche et constitue une réponse indispensable aux pratiques dérégulées et aux crimes qui

ont pu être réalisés dans le passé au nom du progrès des connaissances médicales. Si la révélation des expérimentations nazies a créé un séisme dans les mondes de la recherche et de la médecine, d'autres travaux non éthiques ont malheureusement pu avoir lieu malgré cette prise de conscience : les expérimentations de Tuskegee (observation de l'évolution naturelle de la syphilis chez des individus afro-américains étalée de 1932 à 1972, c'est-à-dire bien après la découverte de la pénicilline) ou de Willowbrook (expérimentations d'inoculation du virus de l'hépatites B à des jeunes enfants atteints de handicaps physiques et psychiques, et vivant en institution) sont de dramatiques exemples parmi d'autres (1,2,3). Des textes internationaux, dont le plus emblématique est la déclaration d'Helsinki proposent des repères éthiques afin que jamais plus ces pratiques ne puissent se reproduire (4). Les chercheurs doivent ainsi assurer la protection des personnes ayant consenti à la recherche (et tout particulièrement les personnes dites « vulnérables »), leur prodiguer les conditions d'un consentement véritablement libre et éclairé. La justification scientifique des travaux, la rigueur dans leur conduite et le recours à des comités d'éthique font partie intégrante de ces grands principes. Au fil des décennies, l'éthique de la recherche s'est structurée en France avec l'application depuis novembre 2016 de la loi dite Jardé, régulant les recherches impliquant les personnes humaines (5). En outre, le règlement général de protection des données voté au Parlement européen et la loi française de sa transposition ont apporté des précisions quant aux bonnes pratiques en termes d'informations et de recueil de l'accord des personnes en cas d'utilisation de leurs données personnelles (6,7). En plus des repères éthiques essentiels, ces différents textes conditionnent le parcours des chercheurs français pour l'obtention des autorisations de réaliser leurs études. Connaître le contenu de ces textes et ce qu'ils impliquent en pratique est une priorité afin de procéder à une recherche rigoureuse et éthiquement respectueuse de la personne humaine. Pour autant, ces réglementations peuvent parfois paraître complexes à appréhender, voire constituer pour certains une contrainte supplémentaire voire un frein pour la mise en place d'une recherche. Cet article propose de résumer la législation française dans le domaine de la recherche médicale afin d'en faciliter la compréhension et la mise en application pour les travaux de recherche. Des exemples pratiques concernant spécifiquement le champ de la recherche en oncologie radiothérapie sont ensuite déclinés.

2. Recherches impliquant la personne humaine

La loi Jardé encadre les « recherches impliquant la personne humaine », c'est-à-dire les « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Cette loi sur les recherches impliquant les personnes humaines reprend les principes éthiques fondamentaux de la recherche : actualisation impérative des connaissances scientifiques, intérêt réel de la recherche et non redondance avec des études antérieures, rapport bénéfice/risque pour la personne en faveur de la réalisation de la recherche, intérêt des patients supérieur aux intérêts de la

science et de la société, réduction maximale des effets somatiques ou psychiques liés à la recherche (5).

La loi Jardé propose une catégorisation des recherches impliquant les personnes humaines qui se base sur plusieurs points, notamment la réalisation d'actes non justifiés par la prise en charge habituelle de la personne malade et l'existence de risques ou de contraintes pour les personnes incluses. Cette catégorisation va conditionner les démarches à réaliser par le promoteur de la recherche impliquant les personnes humaines afin de s'assurer de la protection maximale des personnes.

2.1. Catégorisation des recherches

2.1.1. Recherches de catégorie 1

Les recherches de catégorie 1 impliquant les personnes humaines sont les « recherches interventionnelles qui comportent des actes sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (5). Ce type de recherches combine donc une intervention hors des recommandations de bonnes pratiques ainsi que des risques supplémentaires, spécifiquement liés à cette intervention. On en distingue deux sous-catégories :

- Les recherches portant sur les médicaments. Ce type d'étude fait l'objet depuis 2019 de l'application de textes européens de réglementations des « essais cliniques » (8). En oncologie radiothérapie, cela peut consister en l'utilisation d'une thérapeutique médicamenteuse (hormonothérapie, chimiothérapie ou immunothérapie par exemple) en concomitance d'une irradiation.
- Les recherches ne portant pas sur des médicaments, c'est à dire sur les autres produits de santé: dispositifs médicaux, les produits issus du corps humain, et les recherches à risques ne portant pas sur des produits de santé, comme les études physiopathologiques. En oncologie radiothérapie, il peut s'agir par exemple des évaluations de nouvelles techniques d'irradiation (techniques stéréotaxiques, hypofractionnement, escalade ou au contraire désescalade de doses).

2.1.2. Recherches de catégorie 2

Les recherches de catégorie 2 impliquant les personnes humaines correspondent aux « recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales », y compris sur volontaires sains (5). Dans ce type d'études, une intervention non justifiée par la pratique courante est réalisée mais l'impact sur la personne et les risques inhérents sont considérés comme limités. Cette appréciation doit se faire « au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions » (9). Cette appréciation en fonction du contexte se manifeste par exemple par une limitation de la quantité de sang prélevé en fonction du poids des personnes (au-

dessus de ces limites fixées selon le poids, la recherche bascule en catégorie 1). La liste des recherches de catégorie 2 a été fixée par arrêté (9).

Les recherches de catégorie 2 impliquant les personnes humaines comprennent aussi les études où des pratiques de soin validées sont attribuées de façon aléatoire, ou encore de prélèvements biologiques spécifiquement réalisés pour l'étude et dont les modalités d'obtention (caractère invasif du prélèvement) et/ou la quantité sont considérées comme à risque. En oncologie radiothérapie, les études comportant la réalisation d'examens d'imagerie médicale sans injection de produit de contraste appartiennent à cette catégorie. Ainsi, une comparaison prospective de deux modalités d'imagerie embarquée validées dans le cadre d'une irradiation guidée par l'image appartient à cette catégorie de recherche. Enfin, cette catégorie de recherche recouvre les questionnaires dont la réalisation peut aboutir à une modification de la prise en charge de la personne. Il peut s'agir d'un questionnaire révélant un symptôme physique (douleur, trouble digestif ou de la sexualité, etc.) ou un trouble psychique (trouble anxiodépressif) dont la recherche n'est pas systématique en pratique courante et dont la révélation va conduire à des soins spécifiques qui n'auraient pas été proposés sans ce questionnaire.

Les recherches de catégorie 2 impliquant les personnes humaines sont susceptibles d'être menées par des médecins mais aussi par des personnes qualifiées non médecins à condition que le champ de la recherche concerne bien spécifiquement le domaine professionnel de la personne qualifiée (chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier, etc.).

2.1.3. Recherches de catégorie 3

Les recherches de catégorie 3 impliquant les personnes humaines sont définies comme étant « non interventionnelles ». Cette catégorie inclut les recherches où les actes ou procédures évaluées sont dénuées de risques et n'interférant pas avec le soin (dans sa chronologie et/ou dans son déroulement) (5). L'absence de risque soit contextualisée selon la population et les situations des personnes impliquées dans la recherche. Il s'agit principalement des démarches de recueil prospectif des données de soin. En oncologie radiothérapie, il peut s'agir par exemple d'un recueil prospectif et systématique des données d'un questionnaire de qualité de vie ou d'un score fonctionnel urinaire pendant les traitements et au cours du suivi post thérapeutique. La distinction entre les recherches de catégories 2 et 3 est parfois fine et a fait l'objet de descriptions détaillées par arrêté (10). Le tableau 1 présente un résumé de ces distinctions et propose une aide à la catégorisation.

C'est au promoteur de proposer une catégorisation de la recherche. Cette étape est fondamentale car elle conditionne les exigences réglementaires à suivre, notamment en ce qui concerne : les modalités d'information et de recueil du consentement ou de la non opposition des personnes impliquées, le type de méthodologies de référence à respecter pour la gestion des données, la nécessité

ou non d'une assurance et les démarches à faire auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). La figure 1 résume les implications pratiques en fonction de la catégorie de la recherche.

Pour toutes les recherches impliquant les personnes humaines, la soumission à un comité de protection des personnes est obligatoire. Bien identifier d'emblée la catégorie de la recherche permet de constituer dès le début de la procédure, un dossier adapté. Une réflexion a priori est fondamentale au sujet de cette catégorisation avant d'engager tout processus afin de limiter les pertes de temps. Si un doute existe au sujet de la catégorisation de la recherche, principalement à l'occasion de l'examen du dossier par le comité de protection des personnes, ce dernier peut demander un avis auprès de l'ANSM.

2.2. Demandes auprès de l'ANSM

Toute recherche impliquant les personnes humaines doit obtenir un numéro d'enregistrement (ID-RCB) après remplissage d'un formulaire via une application (disponible sur le site Internet de l'ANSM : <https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php>). Les recherches de catégorie 1 portant sur les médicaments doivent obtenir un numéro Eudra-CT (base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain établie par l'Agence européenne des médicaments, disponible sur : <https://eudract.ema.europa.eu>). Par ailleurs les recherches de catégorie 1 doivent faire l'objet d'une autorisation de l'ANSM. Pour les recherches de catégories 2 et 3, une simple information de l'ANSM suffit (résumé du protocole et avis du comité de protection des personnes).

2.3. Gestion des données et assurance

La gestion des données au cours d'une recherche impliquant les personnes humaines impose au promoteur un engagement au respect des méthodologies de référence. Les méthodologies de référence diffèrent en fonction du type de recherche : MR-001 pour les recherches de catégories 1 et 2, MR-003 pour les recherches de catégorie 3 (11,12). Ces engagements sont pris par les promoteurs auprès de la Commission nationale informatique et libertés (Cnil). Dans le cadre des recherches de catégories 1 et 2, le promoteur doit obligatoirement souscrire à une assurance. Quel que soit le promoteur (établissement de santé, universités, société savante, industrie pharmaceutique), l'engagement au respect des méthodologies de référence et la souscription à une assurance sont obligatoires (selon la catégorisation de la recherche).

2.4. Soumission à un comité de protection des personnes

2.4.1. Composition et mission du comité

Toute recherche impliquant les personnes humaines (catégories 1, 2 ou 3) doit faire l'objet d'une soumission au comité de protection des personnes et obtenir un avis favorable avant de débiter la

recherche (13). Il existe en tout 39 comités de protection des personnes en France. L'attribution des dossiers de recherches impliquant les personnes humaines à un comité de protection des personnes se fait de manière aléatoire après soumission à la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH). La composition d'un comité de protection des personnes est pluridisciplinaire avec :

- des personnes qualifiées dans les domaines suivants : recherche biomédicale, méthodologie de la recherche, protection des données, mais aussi psychologie, éthique, juridique ;
- des professionnels de santé (médecins spécialistes, médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers, travailleurs sociaux) et de représentants des associations d'usagers.

Les comités de protection des personnes se prononcent sur les « conditions de validité de la recherche » et leur mission première est la protection des personnes impliquées dans la recherche, notamment les personnes les plus vulnérables. L'analyse des comités de protection des personnes est donc méthodologique, scientifique et éthique.

2.4.2. Constitution du dossier soumis au comité de protection des personnes

Le promoteur d'une recherche constitue pour le comité de protection des personnes un dossier complet comprenant les éléments détaillés ci-après (14).

2.4.2.1. Protocole de recherche

L'étude doit être solidement justifiée sur le plan scientifique et sa méthodologie doit être rigoureuse. Des points très concrets comme l'identification des objectifs (principal et secondaires), les critères d'évaluation, les méthodes statistiques et la justification des effectifs de recrutement sont essentiels. Si des questionnaires sont utilisés, ils doivent être joints au dossier et leur utilisation doit être justifiée (bibliographie si questionnaire scientifiquement validé ou rationnel scientifique argumenté si questionnaire innovant et faisant l'objet de l'étude). Le calendrier et le déroulement de l'étude doivent être fournis. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être bien détaillés, notamment vis-à-vis des populations dites « vulnérables » (mesure de protection, privation de liberté, incapacité à exprimer un consentement). La balance bénéfice / risque pour le patient de l'étude doit être argumentée. L'existence ou l'absence de rémunération des personnes incluses doit être renseignée. Enfin, le promoteur doit spécifier si l'étude nécessite ou non la mise en place d'un comité indépendant de surveillance (notamment pour la gestion des événements indésirables, les analyses intermédiaires, la poursuite de l'étude, etc.).

2.4.2.2. Note d'information

L'information doit être exhaustive, adéquate à la situation et compréhensible par le patient (15). Le fond et la forme sont essentiels sur le plan éthique. En plus de certaines informations déjà contenues dans le protocole, il est nécessaire de bien indiquer les modalités de gestion des données recueillies

(anonymisation et protection des données en rappelant les droits liés au règlement général sur la protection des données (RGPD), d'assurer les personnes de l'absence de conséquences pour leurs soins ou leur relations aux soignants en cas de refus de consentir ou de sortie du protocole, et de rappeler pour les recherches de catégories 1 et 2 impliquant les personnes humaines, qu'en cas de refus, les soins conformes aux dernières recommandations de la science seront appliqués (Figure 1). Si des prélèvements réalisés lors de l'étude ont pour finalité de constituer une collection d'échantillons, les personnes doivent en être informées. Toute analyse génétique doit être spécifiée.

2.4.2.3. Autres documents à joindre au dossier

Il convient en outre d'ajouter au dossier les documents suivants :

- Un formulaire de recueil de consentement pour les recherches de catégories 1 et 2, ou de non opposition pour les catégories 3. Les analyses génétiques (tumoraux ou constitutionnelles) ou les constitutions de collections d'échantillons biologiques doivent faire l'objet de consentements distincts.
- Un engagement au respect des méthodologies de référence pour la gestion des données (MR-001 pour les recherches de catégories 1 et 2, MR-003 pour les catégories 3).
- Une attestation d'assurance du promoteur, pour les recherches de catégories 1 et 2 uniquement.
- La liste exhaustive des investigateurs avec leur curriculum vitae (pour les médecins, il est impératif de mentionner le numéro RPPS).
- Une attestation de validation des bonnes pratiques cliniques est un élément intéressant à joindre au dossier(16).

La constitution d'un dossier simplifié est possible, n'utilisant que des questionnaires ou des entretiens, pour les recherches de catégorie 3 impliquant les personnes humaines (17).

Au-delà des aspects réglementaires qui sont essentiels, l'attention portée à la rédaction de ces documents est une opportunité de mieux penser la conception de l'étude et de clarifier autant la qualité scientifique (et notamment les critères d'évaluation) que l'information fournie aux personnes. Le recours aux services d'une structure de recherche que l'on retrouve notamment dans les établissements hospitaliers (directions de l'innovation et de la recherche clinique) est une aide précieuse.

2.4.3. Avis du comité de protection des personnes

Les comités de protection des personnes rendent leurs avis dans les 45 jours après réception du dossier complet. Ils peuvent formuler :

- des avis favorables (avec parfois des remarques qui sont des demandes de rectifications mineures) ;

- des demandes de compléments d'informations au promoteur, avec une liste détaillée des modifications ou des questions auxquelles le promoteur doit répondre pour obtenir un avis favorable. Les réponses à ces compléments sont alors adressés directement au comité de protection des personnes ;
- des avis défavorables : ils sont argumentés par le comité avec une explicitation des points bloquants et justifiant cet avis défavorable. Le promoteur peut soumettre une nouvelle version du projet à un autre comité de protection des personnes.

3. Cas particulier des collections biologiques

Certains travaux de recherches peuvent s'accompagner de la constitution d'une collection biologique, c'est-à-dire «la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements » (18). Ces collections permettent de réaliser ultérieurement des analyses non envisagées lors de la rédaction du protocole de recherche. Lorsque les collections biologiques se font à l'occasion d'une recherche impliquant les personnes humaines, ces dernières doivent être elles aussi validées par un comité de protection des personnes (analyse réalisée en même temps que le protocole de recherche). Lorsque ces collections sont utilisées ultérieurement, une autorisation spécifique doit être faite au ministère en charge de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (déclaration via l'application de gestion « Conservation d'éléments du corps humain » (Codecoh : https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp)). Les collections biologiques doivent faire l'objet d'une note d'information et d'un consentement distincts en vue de la conservation des prélèvements. La personne doit être informée des possibilités d'utilisation ultérieure de la collection, ou de cession éventuelle des prélèvements à d'autres structures.

Si la collection biologique fait l'objet d'une analyse génétique ultérieure, le promoteur doit impérativement recueillir le consentement des personnes après une information spécifique portant sur cette recherche génétique (19). Dans les notes d'information sur les analyses génétiques constitutionnelles, la personne doit être impérativement informée qu'en cas de découverte de prédisposition génétique à une pathologie, la personne sera informée de cette découverte (cette information devant être ensuite délivrée à la parentèle soit par la personne elle-même, soit par le médecin investigateur si la personne le souhaite) (20).

4. Recherches n'impliquant pas la personne humaine

4.1. Définition des recherches n'impliquant pas la personne humaine

Les recherches n'impliquant pas la personne humaine n'entrent pas dans le cadre de la loi Jardé. Il s'agit d'abord des études qui peuvent se dérouler dans le milieu du soin mais qui ne vont pas apporter

de nouvelles connaissances médicales ou biologiques. Le point à souligner dans cette définition est la notion de « nouvelles connaissances biologiques ou médicales ». Par exemple, une étude menée par un chercheur anthropologue dans un service d'oncologie radiothérapie, et qui se base sur des entretiens semi-directifs, sera considérée comme une recherche n'impliquant pas la personne humaine dans la mesure où les connaissances générées ne seront pas d'ordre médical ou biologique (il s'agit de connaissances anthropologiques). Si toute recherche peut générer des connaissances, c'est la nature médicale/biologique ou non médicale/non biologique de ces connaissances qui peut faire classer la recherche en catégorie impliquant les personnes humaines ou en catégorie n'impliquant pas les personnes humaines. Cette appréciation peut être sujette à interprétations selon le comité de protection des personnes auquel est soumis le projet de recherche, notamment pour les études en sciences humaines et sociales, plus particulièrement en psychologie.

Aussi, les études sur les produits cosmétiques, les enquêtes de satisfaction du consommateur de produits alimentaires ou cosmétiques, les enquêtes de satisfaction auprès des patients et enfin les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé sont des recherches n'impliquant pas la personne humaine. Sont aussi considérées comme n'impliquant pas la personne humaine, les évaluations des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.

Enfin, le principal contingent des recherches n'impliquant pas la personne humaine est constitué des « recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de données à caractère personnel » : il s'agit des études rétrospectives basées sur l'utilisation des données issues des soins courants (21). C'est le cas des études issues de l'utilisation des données d'entrepôts de données. Dans ces études, aucune procédure ni acte ne sont proposés en plus des soins courants déjà réalisés et aucune implication dans la prise en charge de ces patients n'est attendue de ces recherches. La classification en catégorie n'impliquant pas la personne humaine repose sur l'absence totale d'interaction de la recherche avec les soins de la personne du fait du caractère rétrospectif des études (bien que les connaissances générées dans ces cas soient médicales ou biologiques).

4.2. Précautions éthiques

Pour autant, les recherches n'impliquant pas la personne humaine nécessitent des précautions éthiques incontournables :

4.2.1. Information et recueil de non opposition

L'information et le recueil de la non-opposition des personnes sont indispensables. L'information porte sur les objectifs de l'étude, l'absence de contraintes spécifiques au travail de recherche ainsi que l'absence d'impact direct sur leur prise en charge doivent être communiqués. En outre, il est impératif

de préciser aux personnes qu'une opposition au recueil et à l'utilisation des données de soins n'aura aucune conséquence sur la qualité de leur prise en charge ultérieure. La note d'information doit mentionner l'anonymisation et la protection des données et rappeler les droits des personnes en lien avec l'application du RGPD (6). Le patient exprime ici sa non-opposition. Un moyen actuellement accepté est de proposer aux patients une période minimale d'un mois pour exprimer leur opposition, délai au-delà duquel sa non-opposition sera considérée comme acquise.

4.2.2. Gestion des données

La gestion des données est un point essentiel ; deux situations existent en pratique.

Soit le promoteur s'est engagé dans le respect de la méthodologie de référence MR-004 (encadrant les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel), ce qui signifie que l'institution du promoteur remplit les exigences pratiques de la Cnil (22). Dans ces conditions, l'engagement à la MR-004 permet d'assurer les bonnes pratiques d'informations et de recueil de non opposition pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine mono- et multicentriques.

Soit le promoteur n'est pas en mesure de s'engager au respect de la MR-004 : une autorisation de la Cnil est nécessaire pour les études multicentriques. Les autorisations à la Cnil se font sur le site de l'Institut national des données de santé (INDS) (accessible sur : <https://www.indsante.fr/fr/en-pratique-demande-dacces-aux-donnees-de-sante>), qui le transmet au Comité d'expertise pour les recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé (Cerees). Le Cerees transmet ensuite à la Cnil. Pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine monocentriques, seule la déclaration aux délégués de la protection des données est nécessaire (qu'il y ait ou non engagement à la MR-004).

4.2.3. Déclaration des recherches

Les recherches n'impliquant pas la personne humaine mono- ou multicentriques doivent être déclarées aux registres des traitements soit de l'université, soit de l'établissement de soin en fonction du contexte de l'étude. Ces registres sont sous la responsabilité des délégués de la protection des données, présents dans toute institution de soins ou de recherche. Ils ont pour missions de mettre à jour ce registre, de faire respecter l'application des droits et obligations en termes de gestion des données et de veiller à l'application des droits des personnes (en lien avec le RGPD) (23). Ainsi, la prise de contact avec un délégué de la protection des données est indispensable pour toute recherche n'impliquant pas la personne humaine.

Si la réglementation n'impose pas que des avis éthiques soient émis pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine, la démarche est de plus en plus courante. Certaines institutions

(hôpitaux ou universités) proposent des comités scientifiques et éthiques qui émettent des avis au sujet de projets de recherches n'impliquant pas la personne humaine, notamment dans le cadre de l'utilisation des entrepôts de données pour des études non monocentriques. Par ailleurs, les revues scientifiques demandent très fréquemment, un avis éthique pour toute publication. Si l'avis du comité de protection des personnes remplit cette fonction pour les recherches impliquant les personnes humaines, il n'existe pas de dispositif imposé par la loi pour celles n'impliquant pas la personne humaine. Différents comités d'éthique existent, qu'il s'agisse de comités au sein de sociétés savantes ou au sein d'institution universitaire notamment. Ces avis sont importants en vue de la valorisation des travaux mais la légitimité de ces comités peut parfois être discutée (composition et compétence des comités, lien d'intérêts, etc.). Le parti pris à l'université de Bordeaux est de créer un comité d'éthique de la recherche transdisciplinaire avec une représentation des différents domaines de recherche médicaux et extramédicaux, des méthodologistes, des représentants du centre hospitalier universitaire de Bordeaux, des membres du comité de protection des personnes local et des représentants des usagers.

5. Exemples de recherches en oncologie radiothérapie

Après avoir résumé des législations en vigueur en termes d'éthique de la recherche, la seconde partie de l'article présente des exemples de travaux de recherche qui peuvent être fréquemment menés en oncologie radiothérapie. Pour chacun d'entre eux se posera la question de la catégorisation du travail au regard de la loi Jardé. Cette question est essentielle car c'est bien le promoteur qui initialement propose une catégorisation de la recherche, cette dernière influençant très fortement les aspects règlementaires et éthiques du projet. En outre, une réflexion éthique est proposée sur un aspect précis de chacun de ces exemples de travaux.

5.1. Exemple 1

5.1.1. Projet de recherche

Il s'agit d'un étude monocentrique visant à comparer deux schémas d'irradiation à visée palliative pour des patients atteints de localisations métastatiques osseuses de tumeurs primitives différentes (par exemple : 20 Gy en cinq fractions contre 8 Gy en fraction unique).

5.1.2. Catégorisation de la recherche

L'enjeu principal est d'identifier si cette étude relève ou non d'une recherche impliquant la personne humaine au sens de la loi Jardé. La réflexion doit porter sur la nature du recueil de données (prospectif ou rétrospectif ?) ainsi que sur les modalités d'attribution des schémas d'irradiation (l'attribution est-elle ou non conditionnée par ce travail de recherche ?).

Si le recueil de données est prospectif, il s'agit d'une recherche impliquant les personnes humaines et le recours à un comité de protection des personnes est impératif. Les modalités d'attribution des schémas thérapeutiques influenceront la catégorisation de cette recherche impliquant les personnes humaines :

- Si l'attribution des traitements repose uniquement sur des motifs médicaux (espérance de vie, administration d'autres traitements anti tumoraux, etc.) : l'étude sera considérée comme une recherche de catégorie 3 selon la loi Jardé. A noter que l'intérêt scientifique de ces études comportant des groupes non comparables est assez limité.
- Si l'attribution du schéma d'irradiation se fait par randomisation ou de telle sorte à bien répartir les deux schémas d'irradiation afin d'obtenir des groupes de patients homogènes et comparables: l'étude sera considérée comme une recherche de catégorie 2 selon la loi Jardé puisque l'étude en cours intervient dans le choix thérapeutique.

Si le recueil est rétrospectif, et ne concerne que des données de soins déjà effectués dans le cadre de la prise en charge habituelle du service, l'étude sera considérée comme recherche n'impliquant pas la personne humaine.

5.1.3. Réflexion éthique

Même dans le cadre d'un travail rétrospectif, les modalités d'attribution des schémas d'irradiation doivent être analysées. Bien que n'impliquant pas directement la personne, un travail rétrospectif doit se pencher sur l'intention qui a abouti à attribuer tel ou tel schéma thérapeutique. Une fois encore, si le choix s'est fondé sur des arguments médicaux, alors il s'agit bien d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine rétrospective, monocentrique. Il n'y a pas lieu de recourir à un comité de protection des personnes. Les démarches de non opposition des personnes, d'anonymisation et de protection des données et la déclaration à la Cnil s'appliquent. En cas de publication des résultats dans une revue scientifique, un avis éthique auprès d'un comité d'éthique de la recherche peut être sollicité.

Si le choix du schéma de traitement a été influencé, même partiellement, par d'autres paramètres que le seul soin, alors l'exploitation rétrospective de ces données existantes ne peut être jugée éthiquement recevable. Avoir des données existantes portant sur des soins déjà effectués (parfois par des professionnels de santé qui ne sont pas les chercheurs) ne permet pas automatiquement de les utiliser à volonté. Le fait d'attribuer un traitement selon deux schémas distincts, dans le but de réaliser secondairement une étude rétrospective pose deux problèmes. Il aurait fallu identifier le caractère interventionnel de l'étude avant de la débiter, et faire les démarches en lien avec une recherche impliquant les personnes humaines de catégorie 2. Cette non-identification comme recherche impliquant les personnes humaines peut être relevée par un comité d'éthique : il s'agirait alors de données non exploitables ni publiables pour des raisons éthiques. Au-delà du seul aspect spécifique de

la recherche, on peut y voir une entorse à l'éthique médicale (et notamment au principe de justice qui s'impose aux soignants dans les choix thérapeutiques), dans la mesure où les soins de la personne sont influencés par des critères non strictement médicaux, sans que celle-ci ne soit clairement et loyalement informée.

Enfin il est important de parler des études sur cohortes historiques, c'est-à-dire comparant deux modalités de traitement (8 Gy ou 20Gy) avec deux groupes dont la constitution se base sur des modifications de pratiques d'un service. Il s'agit dans ce cas d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine éthiquement valable dans la mesure où les groupes sont constitués sur la base de modifications de pratiques de soin et non dans la perspective d'une étude.

5.2. Exemple 2

5.2.1. Projet de recherche

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, portant sur les données cliniques, biologiques, radiologiques et dosimétriques de patients traités pour une pathologie précise.

5.2.2. Catégorisation de la recherche

Il s'agit d'un travail classique rétrospectif sur données issues du soin courant, donc d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine : les démarches réglementaires précédemment énoncées s'appliquent (non opposition des personnes, anonymisation et protection des données, enregistrement auprès du délégué de la protection des données et déclaration à la Cnil). Le chercheur devra s'assurer que les données recueillies correspondent bien à des pratiques de soin validées et/ou réalisées dans le seul intérêt de la prise en charge de la personne pour s'assurer qu'il s'agisse bien d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine.

5.2.3. Réflexion éthique

Une question centrale se pose au sujet de l'intégration de données issues de thérapeutiques ou d'examen innovants dans ces travaux rétrospectifs. Il s'agit par exemple des nouvelles modalités de tomographie par émissions de positrons, ou encore de réaliser ou de poursuivre des traitements concomitants (thérapie ciblée et irradiation stéréotaxique intracrânienne par exemple). Le recours dans les soins à ces techniques ou pratiques innovantes est argumenté par la littérature scientifique et les décisions pour ce type de nouvelles pratiques est souvent collégiale (notamment en réunion de concertation pluridisciplinaire). Ces techniques ou pratiques peuvent présenter un intérêt pour la prise en charge de la personne sans pour autant faire l'objet de recommandations (par des sociétés savantes nationales ou internationales). Au-delà de l'intérêt direct pour le patient, les données disponibles peuvent faire l'objet de travaux pertinents et participeront à enrichir les connaissances via une analyse rétrospective.

Ici, l'attention du chercheur doit impérativement se porter sur l'intention justifiant la réalisation de ces actes innovants. La réflexion se rapproche ainsi du cas précédent : si un acte ou un examen est réalisé en dehors de la pratique usuelle de soin au sens strict (c'est-à-dire qu'il existe clairement un objectif non médical à cette pratique), l'étude ne peut plus être considérée comme portant sur des soins courants. Le caractère impliquant les personnes humaines de l'étude doit être identifié avant de la débiter, et les démarches en lien avec une recherche de catégorie 2, voire de catégorie 1 sont à réaliser. De telles données bien que rétrospectives ne sont pas exploitables ni publiables pour des raisons éthiques.

De la même manière, les modalités de recueil des données cliniques en soin courant doivent être bien réfléchies, notamment quand des scores ou des questionnaires sont utilisés. L'objectivation de la toxicité des traitements au moyen notamment des échelles du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ou des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI) permet de donner une information quantitative utile pour le suivi des soins. Il s'agit aussi d'une gradation exploitable sur le plan de la recherche. Ici l'intention première est d'objectiver une donnée médicale pour le suivi du patient et cette donnée médicale pourra devenir a posteriori une donnée de recherche utile du fait de son caractère quantifié. La question est plus délicate concernant l'utilisation de scores (par exemple, l'International Prostate Symptom Score [I-PSS] en urologie). Ces scores sont certes utilisés en pratique courante mais leur application systématique à tous les patients peut relever d'une intention d'exploitation ultérieure lors de travaux estimés rétrospectifs. C'est bien l'intention justifiant l'utilisation systématique du score fonctionnel qui doit être questionnée : si le questionnaire ne fait pas partie des pratiques de soins courants, alors la démarche doit être considérée comme prospective et l'étude devient une recherche de catégorie 3 impliquant les personnes humaines selon la loi Jardé. Un comité d'éthique relisant une publication portant sur l'application à tous les patients d'un score et ce de manière répétée, peut légitimement poser la question à un auteur de savoir s'il ne s'agit pas en réalité d'une étude prospective déguisée en étude rétrospective.

Les intentions de soin et de recherche sont fréquemment concomitantes, mais si l'intention de recherche modifie dans le fond ou la forme la pratique du soin prodigué, alors la démarche appartient au champ des recherches impliquant les personnes humaines. Nous encourageons donc les chercheurs à bien se pencher sur la question de la nature mais aussi de la forme qu'ont les données, y compris quand elles sont recueillies rétrospectivement.

5.3. Exemple 3

5.3.1. Projet de recherche

Il s'agit d'étude monocentrique, prospective visant à évaluer la perception que les personnes soignées peuvent avoir du soin en radiothérapie, par le biais d'entretiens semi-directifs. Ces entretiens n'ont aucune influence sur la prise en charge.

5.3.2. *Catégorisation de la recherche*

Il s'agit d'un travail de recherche n'impliquant pas la personne humaine car les connaissances apportées ne relèvent pas de « connaissances médicales ou biologiques », mais plutôt de domaine comme la sociologie, l'anthropologie ou la psychologie. Cet exemple révèle un aspect assez paradoxal de la définition des recherches impliquant les personnes humaines selon la loi Jardé : des études impliquant concrètement la personne via des entretiens et qui peuvent créer des affects ou des questionnements, ne seront pas considérées comme impliquant les personnes humaines si les connaissances générées sont hors du champ biomédical.

5.3.3. *Réflexion éthique*

Les recherches en sciences humaines sociales posent une véritable question pratique en éthique de la recherche. Ces études peuvent faire l'objet d'interprétations quant à leur catégorisation impliquant ou n'impliquant pas la personne humaine, et les réponses peuvent être variables d'un comité d'éthique à l'autre, ou d'un comité de protection des personnes à l'autre.

Un point important est de distinguer la nature des connaissances qui seront fournies par l'étude, des méthodes employées pour les obtenir. Le fait d'utiliser des méthodes classiquement employées en sciences humaines et sociales ne fait pas automatiquement sortir les travaux de la loi Jardé. Si l'étude utilise des méthodes qualitatives (entretiens semi-directifs par exemple) comme il est classique en sciences humaines et sociales et que les données obtenues sont directement de nature médicale, alors l'étude est considérée comme une recherches impliquant les personnes humaines et est catégorisée au minimum de type 3. Si l'étude utilise des méthodes quantitatives (questionnaires ou scores par exemple avec une analyse statistique), que les résultats obtenus relèvent strictement de la sociologie ou de l'anthropologie, sans aucune interaction avec la prise en charge de la personne et sans question de caractère trop intrusif (c'est-à-dire sans impact psychologique majeur pour la personne), il s'agit alors d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, sans impératif de soumission à un comité de protection des personnes. Cette distinction entre méthodes et données générées par l'étude est essentielle afin de respecter les exigences réglementaires et éthiques. La rédaction précise du protocole et des objectifs est une étape fondamentale pour apprécier cette distinction.

Une autre situation sujette à interprétations concerne les questionnaires anonymes mettant en évidence plus ou moins clairement des symptômes psychiques (on peut penser par exemple aux questionnaires d'autostigmatisation ou les questionnaires de psychologie). Dans ce cadre, si la recherche ne permet pas de poser un diagnostic psychologique, elle peut révéler des signes pouvant orienter vers une pathologie sous-jacente. En outre, il est difficile d'apprécier le caractère médical ou non médical des connaissances psychologiques. Le caractère interventionnel ou non de l'étude est donc difficile à établir et l'interprétation pourrait être variable en fonction du comité de protection des personnes ou du comité d'éthique sollicité.

6. Conclusion

Le présent article a pour but de présenter et de résumer les démarches règlementaires et éthiques nécessaires lors de la mise en place d'un protocole de recherche. Il existe ainsi une description détaillée des différents types d'études et des démarches à réaliser en fonction. Pour autant, un certain degré d'interprétation peut parfois rester, notamment dans la distinction entre l'implication ou non de la personne humaine. C'est pourquoi la conception initiale du projet de recherche doit être très attentive à cette catégorisation, car elle conditionnera l'ensemble des démarches à suivre. De même, les chercheurs doivent être particulièrement vigilants sur les aspects méthodologiques et sur les contenus des informations données aux personnes. Si l'ensemble des dispositifs et réglementations actuels peut paraître complexe, et peut être même dans certains cas excessif, ces derniers répondent à des principes éthiques essentiels et garantissent leur respect y compris dans des aspects qui peuvent paraître de second plan, mais qui néanmoins peuvent avoir des conséquences pour les personnes participant à la recherche. Au-delà du simple respect de la réglementation, adopter ces démarches en éthique de la recherche, c'est aussi s'inscrire dans une culture scientifique et une exigence médicale de respect de la personne humaine dans sa dignité et son autonomie.

Contribution des auteurs

Les auteurs n'ont pas précisé leurs contributions individuelles à ce travail.

Financement

Les auteurs n'ont pas précisé si le travail a bénéficié de subvention spécifique émanant d'organismes de financement publics, commerciaux ou à but non lucratif.

Références

1. Lifton RJ. The Nazi doctors: medical killing and the psychology of genocide. Londres: Basic Books; 2017.
2. Corbie-Smith G. The continuing legacy of the Tuskegee syphilis study: considerations for clinical investigation. *Am J Med Sci* 1999; 317(1), 5–8.
3. Krugman S. The Willowbrook hepatitis studies revisited: ethical aspects. *Rev Infect Dis* 1986;8(1):157-62.
4. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194.
5. Légifrance [site Internet]. Chapitre L-1121 du Code de la santé publique. Chapitre I : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. Consultable sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F9BD31234329DA3736766014A98>

32907.tplgfr37s_3?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170617 (accès le 20 novembre 2019).

6. EUR-lex [site Internet]. 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). Consultable sur : <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees> (accès le 20 novembre 2019).

7. Légifrance [site Internet]. Loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles. Consultable sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F9BD31234329DA3736766014A9832907.tplgfr37s_3?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170617 (accès le 20 novembre 2019).

8. EUR-lex [site Internet]. Règlement (UE) 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. Consultable sur : <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536> (accès le 20 novembre 2019).

9. Légifrance [site Internet]. 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. Consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034598769&categorieLien=id> (accès le 20 novembre 2019).

10. Légifrance [site Internet]. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique du code de la santé publique. Consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036805820&categorieLien=id> (accès le 20 novembre 2019).

11. Cnil [site Internet]. Méthodologie de référence MR-001. Consultable sur : <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement> (accès le 20 novembre 2019).

12. Cnil [site Internet]. Méthodologie de référence MR-003. Consultable sur : <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement> (accès le 20 novembre 2019).

13. Légifrance [site Internet]. Article L- 1123 du Code de la santé publique. Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente. Consultable sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F9BD31234329DA3736766014A9832907.tplgfr37s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171003&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170617 (accès le 20 novembre 2019).

14. Légifrance [site Internet]. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code. Consultable sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/12/2/AFSP1635656A/jo> (accès le 20 novembre 2019).

15. Légifrance [site Internet]. Article L-1122 du Code de la santé publique. Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de son consentement. Consultable sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000025457449&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170617> (accès le 20 novembre 2019).

16. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [site Internet]. Good clinical practices. Consultable sur :

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (accès le 20 novembre 2019).

17. Légifrance [site Internet]. Arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne comportant que des questionnaires ou des entretiens. Consultable sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037852311&categorieLien=id> (accès le 20 novembre 2019).

18. Légifrance [site Internet]. Article L1243-3 du Code de la santé publique. Consultable sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=77B6EBCA960D41C8D108153CE19B15FA.tplgfr37s_3?idArticle=LEGIARTI000025104558&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20120306 (accès le 20 novembre 2019).

19. Légifrance [site Internet]. Article 16-10 du Code civil : Consultable sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006419306&cidTexte=LEGITEXT000006070721&dateTexte=20040807> (accès le 20 novembre 2019).

20. Légifrance [site Internet]. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (1)

Consultable sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=358FE86B0DCC3D69E4336CF6A44CAAEE9.tplgfr33s_2?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=20110708 (accès le 20 novembre 2019).

21. Légifrance [site Internet]. Article R1121-1 du Code la santé publique. Consultable sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000034696952&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170511> (accès le 20 novembre 2019).

22. Cnil [site Internet]. Méthodologie de référence MR-004. Consultable sur :

<https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-004-recherches-nimpliquant-pas-la-personne-humaine-etudes-et-evaluations-dans-le-domaine-de-la-santé> (accès le 20 novembre 2019).

23. Cnil [site Internet]. Désigner un délégué à la protection des données (DPO). Consultable sur :

<https://www.cnil.fr/fr/designation-dpo> (accès le 20 novembre 2019).

Légende de la figure

Figure 1. Règlementation française en termes d'éthique de la recherche : résumé des démarches à réaliser selon la catégorisation de la recherche (5, 18). ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; Cerees : Comité d'expertise pour les recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé ; Cnil : Commission nationale informatique et libertés ; DPO : (*data protection officer*) délégué à la protection des données ; INDS : l'Institut national des données de santé.

French regulations on research ethics: regulations steps according to study classification.

RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE			RECHERCHES N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE
Catégorie 1 Recherches interventionnelles	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles	
INFORMATION DES PERSONNES : claire, loyale, adaptée et intelligible			
Contenant : <ul style="list-style-type: none"> • objectif, méthodologie, durée de la recherche, avis du comité compétent si sollicité • droit de refuser de consentir sans conséquence sur la qualité de la prise en charge • anonymisation et protection des données recueillies • rappel des droits liés au recueil et utilisation des données (notamment droit d'accès, d'opposition, de retrait, de rectification, d'effacement, de limitation et de portabilité) 			
Préciser : <ul style="list-style-type: none"> • contraintes, et risques prévisibles (dont ceux en cas de sortie de l'étude) • alternatives thérapeutiques à l'étude, modalités de prise en charge médicale à la fin de la recherche ou en cas d'arrêt ou de sortie de l'étude 			
RECUEIL DE L'ACCORD DES PERSONNES			
Consentement		Non-opposition	
DÉMARCHE POUR LE RECUEIL ET LA GESTION DES DONNÉES RECUEILLIES			
Engagement MR-001		Engagement MR-003	Engagement MR-004 Ou déclaration au DPO si monocentrique Ou autorisation de la Cnil via INDS/Cerees
AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ			
Autorisation de l'ANSM Obtention d'un numéro ID-CRB ou Eudra-CT si recherche médicaments	Information de l'ANSM Obtention d'un numéro ID-CRB		
SOUSSION À UN COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES			<i>Si avis éthique demandé : comité d'éthique de la recherche</i>
		Procédure simplifiée possible	
ASSURANCE			

Tableau 1. Règlementation française en termes d'éthique de la recherche : classification des recherches en catégories 2 ou 3 selon la loi Jardé (5,9,10).

French regulations on research ethics: research classification according to Jardé law (5,9,10).

		Catégorie
<i>Étude liée à l'utilisation de médicaments ou réalisation de procédures de soins/actes médicaux</i>		
Conformes aux recommandations (AMM et conditions d'utilisation courante)	Si la réalisation de l'étude influe sur l'attribution du soins (par exemple : randomisation)	Catégorie 2
Conformes à des données scientifiques probantes et étayées Soins pratiqués de manière habituelle	Si aucune influence sur l'attribution et la réalisation de la procédure ou de l'administration du médicament (simple recueil prospectif)	Catégorie 3
<i>Étude impliquant le recueil supplémentaire d'éléments ou de produits du corps humain</i>		
Sang : la quantité de sang possiblement prélevée sur 30 jours est fixée selon le poids et le taux d'hémoglobine	Prélèvement réalisé pour les besoins spécifiques de la recherche et effectué à l'occasion du soin courant	Catégorie selon
	Prélèvement réalisé pour les besoins spécifiques de la recherche et effectué à l'occasion du soin courant	quantité prélevée
Écouvillonnage	Col utérin, du vagin, de l'œil et du nasopharynx	Catégorie 2
	Peau, nez, conduit auditif, cavité buccale (dont oropharynx), orifice anal et stomies	Catégorie 3
Biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis - Tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médicochirurgicaux réalisés dans le cadre du soin - Liquide amniotique supplémentaire à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin (volume total du soin et de la recherche ≤ 5ml) - Liquide céphalorachidien prélevé à l'occasion du soin (volume total du soin et de la recherche ≤ 5ml)		Catégorie 2
Recueil d'excréta avec manœuvre invasive (sondage urinaire) ou nécessitant une contrainte minimale (expectorations provoquées)		Catégorie 2

<p>Recueil d'éléments de produits du corps humain sans caractère invasif mais non prélevés dans le cadre du soin : salive, glaire, urine, selles, sperme, méconium, lait maternel, colostrum, poils, cheveux, ongle, sueur</p>	<p>Catégorie 3</p>	
<p><i>Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie</i></p>		
<p>Conditions : pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse, réalisées conformément aux recommandations, recueil dans un environnement virtuel ou un simulateur et possiblement en faites en ambulatoire</p>	<p>Si recueil par capteurs en partie au moins intracorporels</p> <ul style="list-style-type: none"> - Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie - Recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur <p>Imagerie non ou peu invasive et ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie standard - Scanographie - Imagerie par résonance magnétique - Échographie, spectroscopie 	<p>Catégorie 2</p>
	<p>Si recueil par capteurs extracorporels :</p> <p>enregistrements et mesures électriques ou électro-magnétiques et optiques, notamment par tensiométrie, électrocardiogramme (ECG), électroencéphalogramme (EEG) (notamment neurofeedback), polysomnographie, électromyogramme (EMG), magnétoencéphalographie (MEG), magnétocardiographie, spectroscopie, notamment en proche infrarouge (NIRS), électro-oculographie, échographie externe</p> <p>Mesures transcutanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capteurs de force, capteurs de mouvement ou d'amplitude articulaire; - Mesures par bioimpédancemétrie, calorimétrie indirecte; - Doppler, débitmétrie 	<p>Catégorie 3</p>

	Recueil de données électrophysiologiques sur matériel implanté ou en cours d'implantation pour le soin Mesures anthropométriques sans intervention invasive	
<i>Questionnaires, observations ou entretiens</i>		
Dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant		Catégorie 2
Qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et dont les contraintes et inconvénients apportés à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables		Catégorie 3
<i>Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivocomportementales dans le cadre d'un protocole établi et validé par un professionnel disposant des compétences appropriées dans ce domaine</i>		Catégorie 2
<i>Interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits cosmétiques</i>		Catégorie 2
- Méthode de <i>stripping</i> - Prélèvements de cheveux sans conséquence esthétique significative - Tests par instillation dans l'œil - Tests d'usage avec prélèvement superficiel - Tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage - Tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV à une dose strictement inférieure à trois fois la dose minimale provoquant un érythème		
<i>Stimulations externes mécanique, électrique ou magnétique conformément au marquage CE du dispositif médical utilisé ou aux recommandations de bonnes pratiques si elles existent</i>		Catégorie 2
<i>Enregistrements audio, vidéo, photographiques hors imagerie médicale</i>		Catégorie 3

AMM : autorisation de mise sur le marché ; UV : ultraviolet.