

ETHIQUE ET RÉGLEMENTATION
INVESTIGATIONS CHEZ L'HOMME

Notice explicative ¹



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

Cette notice explicative précise les démarches liées à l'éthique et la législation pour les investigations chez l'homme. Ce sont des recherches faisant intervenir directement des personnes volontaires (communément, les recherches dépendant de la loi « Jardé ») mais également d'autres types de recherches (sur données, sur échantillons...) où la personne intervient plus ou moins indirectement.

Dans un premier temps, les différents types de recherches sont définis ainsi que les démarches associées. Dans un second temps, le cadre de la loi « Jardé » est détaillé.

Sur ce sujet, voir aussi la décision de la Direction des Affaires Juridiques du CNRS portant sur les recherches impliquant la personne humaine menées au CNRS : elle définit les acteurs des recherches sur la personne et leurs rôles respectifs.

I. Les différents types de recherches issues d'investigations sur l'homme

1- Utilisation de dossiers médicaux ou de données personnelles, exploitation des données recueillies

Voir site du SIL du CNRS <http://www.cil.cnrs.fr/CIL/>

Selon le type de données considérées, le cadre législatif diffère.

1- Pour des données médicales, biologiques ou en rapport avec la santé (y compris des données de sciences humaines telles que des réponses à des questionnaires en rapport avec la santé) :

- Lorsque le recueil des données est prospectif (recueil des données par questionnaire notamment), ces projets sont considérés comme des recherches impliquant la personne humaine (RIPH)², à caractère non interventionnel (RNI).
 - o Ces projets sont à soumettre au secrétariat de l'INDS (Institut National des Données de Santé) sauf s'ils concernent des produits de santé. Ils devront suivre la méthodologie de référence MR003 de la CNIL.
 - o Ces projets seront également soumis à l'avis d'un comité de protection des personnes (CPP).
- En revanche, pour une utilisation rétrospective de données, les projets ne sont pas considérés comme des recherches impliquant la personne humaine. Seul le cadre de la loi informatique et liberté s'applique.
 - o Ces projets sont à soumettre au secrétariat de l'INDS. Ils devront être autorisés par la CNIL après avis du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES)

2- Pour les autres types de données et objectifs scientifiques (sciences humaines en dehors du domaine de la santé, Science informatique etc ...), seul le cadre de la loi informatique et liberté s'applique.

Ces projets sont gérés par le service SIL du CNRS.

¹ Cette notice sera mise à jour régulièrement : vous pouvez trouver la dernière version sur le site de la cellule Réglementation Bioéthique (<http://www.cnrs.fr/insb/4.bioethique/ethique.htm>).

² Article L1121-1 du Code de la Santé Publique

« Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les 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 ;

3° Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. »

2- Recherches à partir d'éléments et produits d'origine humaine

Voir <http://www.cnrs.fr/infoslabos/reglementation/rechpersonne.htm>

Pour les recherches à partir d'éléments et produits d'origine humaine, la procédure diffère selon la nature des éléments utilisés et le type de prélèvement effectué.

1- Dans le cas de déchets opératoires, les démarches sont à effectuer auprès du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche pour l'utilisation et la conservation d'éléments du corps humain CODECOH (<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/> et https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp).

2- Dans le cas de prélèvements réalisés spécifiquement pour la recherche, et dans le cas de prélèvement - par exemple sanguin ou salivaire - en vue de la conduite d'études génétiques, on peut être dans le cadre des RIPH, plus précisément, les recherches interventionnelles à risque minime ou les recherches non interventionnelles. Il convient de se référer aux décrets et arrêtés d'application de la loi Jardé pour identifier la catégorie dont relève la recherche (Annexes 1 et 2).

Selon le type, ces projets sont gérés par le SIL du CNRS ou l'INSB (Cellule Réglementation Bioéthique).

3- Recherches portant sur l'individu dans son ensemble : recherches interventionnelles ou non interventionnelles.

Lorsque la recherche est invasive³ ou utilise une technique citée dans l'annexe 1, la recherche est qualifiée de recherche interventionnelle.

La plupart des recherches de ce type menées au CNRS ne présentent que des risques et contraintes minimales et font donc partie de la deuxième catégorie des RIPH.

Pour déterminer si vos recherches sont des recherches interventionnelles à risque minime, se référer à l'annexe 1.

Les projets interventionnels (catégories 1 ou 2) sont gérés par l'INSB et la Cellule Réglementation Bioéthique.

³ Le caractère invasif porte sur les techniques utilisées lors de la recherche. Toutes les techniques ne sont pas invasives. Par exemple, doivent être considérées comme invasives :

- le franchissement de la barrière cutanée (prise de sang, pose d'électrode intramusculaire...)
- l'administration d'un produit par voie cutanée, orale ou circulatoire (médicament, produit de contraste ou de marquage, produit alimentaire expérimental...)
- la pénétration dans le corps d'un signal physique focalisé "non naturel" ou "naturel", dont les paramètres d'intensité, d'amplitude ou de fréquence atteignent des valeurs supérieures aux normes de sécurité définies (fréquences et amplitudes sonores, luminance, vibrations mécaniques...),
- l'EEG jusqu'à l'âge de six mois (fermeture incomplète des fontanelles).



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

II. Les recherches soumises au Code de la santé publique, dites « recherches impliquant la personne humaine » (Loi Jardé ou anciennement Loi Huriet Serusdat)



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

Le cadre législatif des recherches faisant intervenir des personnes ou des données les concernant a été modifié par un changement entré en vigueur fin 2016 établissant un cadre commun (loi 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite loi « Jardé » 2012, textes applicatifs de 2016⁴). Le cadre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) est élargi car il concerne dorénavant à la fois les recherches interventionnelles (RI) et les recherches non interventionnelles (RNI).

Ces dispositions sont codifiées dans le code de la santé publique (CSP).

Tous les projets de recherches faisant intervenir des personnes ou des données biologique ou médicale s'y rapportant seront ainsi étudiés par les mêmes comités compétents en éthique, les Comités de Protection des Personnes ou CPPs. Ce nouveau cadre permet également à certaines recherches de bénéficier d'un régime simplifié concernant la protection des données personnelles (Loi Informatique et Libertés).

Pour connaître les démarches à effectuer, il convient de qualifier la recherche. Afin que tous les laboratoires adoptent la même conduite, la Direction de l'Institut des Sciences Biologiques demande à tous les chercheurs du CNRS de s'aider du texte suivant pour déterminer si un protocole de recherche relève ou non du champ d'application de la loi Jardé et pour déterminer la catégorie dont il relève.

1- Définitions

- *promoteur* : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche et à laquelle incombent un ensemble de responsabilités et d'obligations, notamment la souscription éventuelle d'une assurance.

- *investigateur* : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. L'investigateur doit parfois être médecin (recherche de catégorie 1 notamment). "Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche". De plus, les recherches des catégories « interventionnelles à risque minime » et « non interventionnelles » peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

- *recherche impliquant la personne humaine* : recherches avec le participant "volontaire sain" ou avec le malade dans le cadre de sa pathologie. Le législateur a désigné l'ensemble de ces recherches par les termes "recherche impliquant la personne humaine", que celles-ci soient effectuées sur des personnes malades ou sur des personnes non malades.

2- Ma recherche relève-t-elle du code de la santé publique ?

Une recherche implique la personne humaine et relève du Code de la Santé Publique lorsqu'elle est organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

Le premier alinéa de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique dispose en effet : « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes *recherche impliquant la personne humaine* ».

Les notions énoncées : "recherches organisées" et "pratiquées sur l'être humain" "en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales" doivent être interprétées de la façon suivante :

"Recherches organisées"

Une recherche est dite "organisée" lorsqu'elle porte sur un certain nombre de personnes

⁴ Ordonnance 2016-800 du 16 juin 2016 ; décret du 16 Novembre 2016 2016-1537 ; arrêtés du 2 décembre 2016 et du 3 Mai 2017; décret 2017-884 du 9 Mai 2017

recrutées spécifiquement pour un protocole. Elle est distincte de soins ou de mesures de performance individuelle, elle comporte la standardisation des soins ou des situations créées pour ce protocole de recherche.

"Pratiquées sur l'être humain"

Le terme "pratiquées" implique la réalisation d'actes pouvant porter atteinte à l'intégrité physique ou psychique de la personne qui se prête à la recherche.

"En vue du développement des connaissances biologiques ou médicales"

Le terme "biologique" englobe la connaissance de la vie sous tous ses aspects (constitution, développement, physiologie, comportement, réactions à l'alimentation, à l'environnement, à une situation de stress, etc...) car "le champ d'application de la loi ne tient pas compte des frontières entre les disciplines scientifiques".

Certaines études en sciences humaines, notamment en interface avec les questions de santé, rentrent dans cette définition.

Néanmoins, ne seront pas considérées comme faisant partie du champ de la loi Jardé les recherches qui ne participent pas directement du développement des connaissances médicales ou biologiques (comme la majorité des sciences sociales, des sciences informatiques etc...), ou dont l'objet d'étude n'est pas l'homme à proprement parlé mais un élément/outil/objet utilisé par l'homme (par exemple des éléments non médicaux en interaction avec l'homme : machine lors de certaines études en ergonomie, produits alimentaires lors d'études de satisfaction du consommateur, simulateurs chirurgicaux pour les enseignements médicaux,...)⁵.

Le terme "médical" vise les recherches destinées à connaître, prévenir, diagnostiquer ou soigner les maladies ou les handicaps. Les recherches en santé en font partie.

3- Si oui, de quelle catégorie relève-t-elle ?

Le code de la santé publique distingue trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté ;

3° Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Les recherches non-interventionnelles sont désormais incluses dans le champ d'application du code de la santé publique mais présentent essentiellement des questions liées aux données personnelles et à la loi informatique et liberté. L'information des volontaires est obligatoire mais le consentement des volontaires pour ces dernières n'est pas forcément recueilli de façon écrite. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité de la personne et ne comportent aucune contrainte expérimentale (voir Annexe 2).

La catégorie des « recherches interventionnelles » (catégories 1 et 2), quant à elle, est très variée : les travaux peuvent être des essais/expérimentations de médicaments, d'appareillages ou de prothèses médicales, une exposition à un milieu particulier, des expériences utilisant de l'imagerie médicale, des enregistrements physiologiques tels que l'électroencéphalogramme etc ... Malgré la diversité de ces recherches, elles

⁵ Exemples de domaines de recherches en dehors du champ de la loi Jardé (Article R1121-1 du CSP). Les domaines concernés sont :

- Evaluation des pratiques professionnelles médicales et paramédicales
- Recherches dans le domaine social
- Pédagogie pure
- étude de consommateur comme étude satisfaction, de préférence, marketing (étude de l'attractivité de la voix...)
- observation pure dans le champ des sciences sociales, ethnologie ou éthologie (observation en contexte social, ...)



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

présentent un point commun : elles sont invasives ou présentent une contrainte expérimentale (voir Annexe 1). Pour ces raisons, elles rentrent dans la catégorie recherche interventionnelle.

Les recherches ne présentant que des risques et des contraintes minimales et mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sont fixées par arrêté (Annexe 1)

La vulnérabilité du sujet participant à la recherche est à prendre en compte pour qualifier la catégorie d'une recherche. En fonction de la qualité de la personne se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine, le législateur a en effet prévu des conditions restrictives pour mener ces recherches, dont le cadre est défini par les articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du code de la santé publique qui précisent ces conditions en fonction des catégories de personnes (ex : femmes enceintes, mineurs, majeurs protégés...). De plus, pour un même acte, la participation de personnes vulnérables ou de personnes présentant une pathologie ou un handicap peut modifier le niveau de risque et influencer la qualification d'une recherche entre les 3 catégories (par exemple impliquer une qualification de recherche interventionnelle à risque minimale pour une recherche qui paraîtrait non interventionnelle dans d'autres conditions – sur d'autres populations) (voir Annexe 2).

4- Quelle est la procédure à suivre ?

En fonction de la qualification de votre recherche, ce sont des régimes distincts qui s'appliqueront. Mais l'information et le consentement des personnes sont nécessaires et le projet de recherche doit être soumis à un Comité de Protection des Personnes (CPP). Pour connaître les détails de la procédure applicable selon la qualification de votre recherche, vous pouvez vous reporter à la décision spécifique.

Votre recherche est interventionnelle et vous souhaitez que le CNRS en soit le promoteur : contactez la Cellule Réglementation Bioéthique. Le comité d'experts pour les recherches interventionnelles sur la personne est en charge de sélectionner les projets dont le CNRS va assurer la promotion.

Votre recherche est non-interventionnelle :

- Elle est organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elle relève donc du code de la santé publique, et est soumise aux dispositions relatives aux recherches impliquant la personne humaine : désignation d'un promoteur, réalisation dans un lieu présentant toutes les garanties requises, respect de la MR003. Contactez le SIL.
- Elle ne relève pas des sciences biologiques et médicales. Vous êtes hors cadre CSP, contactez le SIL afin de connaître le régime applicable (consentement, ...).

Même hors du cadre CSP, nous attirons l'attention des chercheurs sur le fait que la publication des résultats requiert de plus en plus souvent l'avis d'un IRB (Institutional Review Board)⁶ ou d'un comité éthique équivalent, qui doit être demandé avant le début du projet.

Si vous ne parvenez pas à déterminer si votre recherche est interventionnelle ou non-interventionnelle, ou pour toute question sur la qualification d'une recherche sur l'homme et les démarches éthiques, s'adresser à la Cellule Réglementation Bioéthique de l'Institut des Sciences Biologiques (<http://www.cnrs.fr/insb/4.bioethique/ethique.htm>) ou au service SIL du CNRS (<http://www.cil.cnrs.fr/CIL/>).

⁶ Les Institutional Review Board sont des comités destinés à émettre des revues éthiques sur les projets de recherche et ont la particularité d'être accrédités par l'OHRP – Office for Human Research Protections du département américain HHS ([Department of Health & Human Services](http://www.hhs.gov/ohrp/)). Certains CPP sont par exemple accrédités IRB. L'analyse des projets de recherche par un IRB est un préalable nécessaire pour tout financement par le NIH par exemple, et également pour publication dans des revues internationales.

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

ANNEXE 1 LISTE DES INTERVENTIONS

La présente annexe établit la liste des interventions venant s'ajouter à celles prévues dans le cadre du soin et dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales, sans préjudice des dispositions prévues au deuxième alinéa de l'article 2 du présent arrêté.

1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne ou à un groupe de personnes.
2. Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.
3. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 2 du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.
4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.
5. Prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions suivantes :

Le volume total du prélèvement ne peut pas dépasser la valeur définie en fonction du poids de la personne, selon les indications du tableau figurant en annexe 2.

Il peut être réalisé par ponction veineuse périphérique ou capillaire réalisée pour les besoins de la recherche.
6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche) :
 - biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis ;
 - prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;
 - recueil d'urines après sondage ;
 - écouvillonnage du col utérin ;
 - expectoration provoquée.
7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :
 - a) Conditions générales :
 - ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabricant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;
 - le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne ;
 - recueil de mesure lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices ;
 - recueil dans des conditions de modification de l'environnement ;
 - recueil dans un environnement virtuel ou un simulateur ;
 - les mesures peuvent être faites en ambulatoire.
 - b) Techniques de recueil :
 - recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie ;
 - recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur ;
 - imagerie non ou peu invasive et ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques, par notamment radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique (IRM).
8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-techniques conformément au décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, paru au Journal officiel n° 183 du 9 août 2004.

9. Techniques médicales de traitement :

- stimulations externes [mécanique, électrique ou magnétique telles que stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS)] avec les limites suivantes :
- tDCS respectant les conditions suivantes : durée ≤ 40 minutes, intensité ≤ 4 mA, charge ≤ 7.2 C ;
- TMS à choc simple ou double (single pulse ou paired pulse) quelle que soit la fréquence ;
- TMS répétitive (rTMS) à une fréquence inférieure à 10 Hz.

10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales.

11. Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches portant sur les produits cosmétiques :

- mise en œuvre d'une méthode douloureuse : scarification, arrachage des cheveux ;
- test par instillation dans l'œil ;
- test d'usage avec prélèvement invasif 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 supérieure à 3 fois la dose érythémale minimale.

12. Entretiens, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.

ANNEXE 2

Aide sur la qualification des recherches

Pour aider à l'application de la loi Jardé, vous sont proposés des exemples de recherches non interventionnelles. La liste de ces exemples n'est pas exhaustive et elle est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances.

Les recherches non interventionnelles, dès lors qu'elles sont effectuées en vue du développement des connaissances biologiques et médicales, pouvant entrer dans le champ du CSP sont les recherches qui utilisent, par exemple, les techniques suivantes :

- Entretiens et questionnaires, notamment par internet
- Enregistrement audios ou vidéos d'entretiens ou de questionnaires
- Recherche utilisant des outils numériques
- Recherche éducative utilisant des outils des sciences cognitives
- Psychologie lorsqu'elle utilise des outils des sciences cognitives
- Observation de personnes au cours de colloque ou réunion avec prise de note
-

Une attention toute particulière doit être portée aux recherches réalisées chez des malades en raison de leur pathologie ou de leur handicap ou sur des personnes vulnérables du fait de leur âge (enfants notamment de moins de deux ans, personnes âgées), de leur situation sociale ou de leur état (grossesse). La participation de telles personnes est susceptible d'avoir une influence sur la qualification de la recherche et d'avoir pour conséquence de modifier la catégorie dans laquelle entre le protocole : par exemple, dans ce cas, une recherche ne présentant pas de contrainte n'est pas nécessairement exclue des recherches interventionnelles.



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique

GLOSSAIRE

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

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

CIL : Correspondant Informatique et Libertés

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CODECOH : COnservation et utilisation D'Eléments du Corps Humain

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

INDS : Institut National des Données de Santé

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

RI : Recherches Interventionnelles

RNI : Recherches Non Interventionnelles

SIL : Service du CIL Correspondant Informatique et Libertés



Institut

www.cnrs.fr

Institut des Sciences
Biologiques

Cellule
Réglementation
Bioéthique