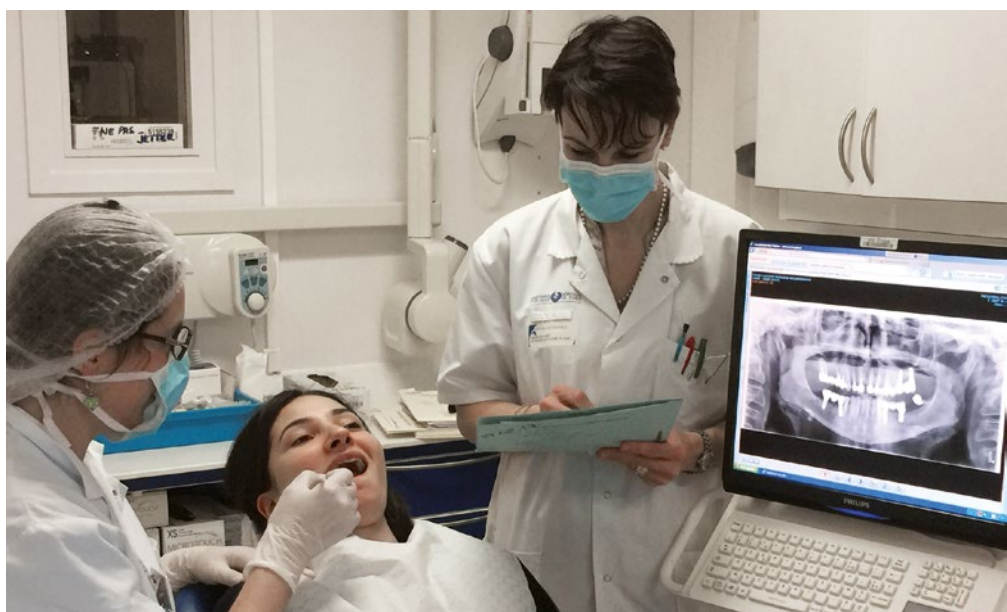


La loi Jardé, qui entre aujourd'hui dans sa phase réglementaire, intéresse les promoteurs¹ de recherches et les investigateurs², ainsi que tous les acteurs de la recherche clinique en France. Elle modifie profondément l'encadrement réglementaire de la recherche. Les chirurgiens-dentistes impliqués de près ou de loin dans la recherche clinique sont donc pleinement concernés.

La loi Jardé: une nouvelle donne pour la recherche clinique en France

**Philippe Bouchard
Marie-Clotilde Carra
Hélène Rangé**

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH), plus communément appelée « loi Jardé », est venue modifier le Code de la santé publique et remplacer la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. La loi Jardé entre maintenant dans sa phase réglementaire (fig. 1), car elle vient d'être promulguée avec la publication récente du décret d'application (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016). Ce dernier a pour objet l'organisation de la conduite de la recherche sur la personne humaine. Il est applicable depuis le 17 novembre 2016. Toute recherche postérieure à cette date lui est soumise. Le but de cet article n'est pas de détailler la loi, mais d'examiner les points qui



modifient la recherche sur la personne humaine en odontologie. Il concerne uniquement les sujets majeurs hors situation d'urgence, c'est-à-dire dans la situation la plus commune du consentement libre et éclairé.

Élargissement de la réglementation

La loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes a été la première à réglementer la recherche clinique en France. Elle introduisait le terme de

¹ Personne physique (individu) ou morale (industriel, institutionnel, associations, etc.) qui prend l'initiative d'une recherche sur la personne humaine, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu.

² La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche proposée par le promoteur. Si la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

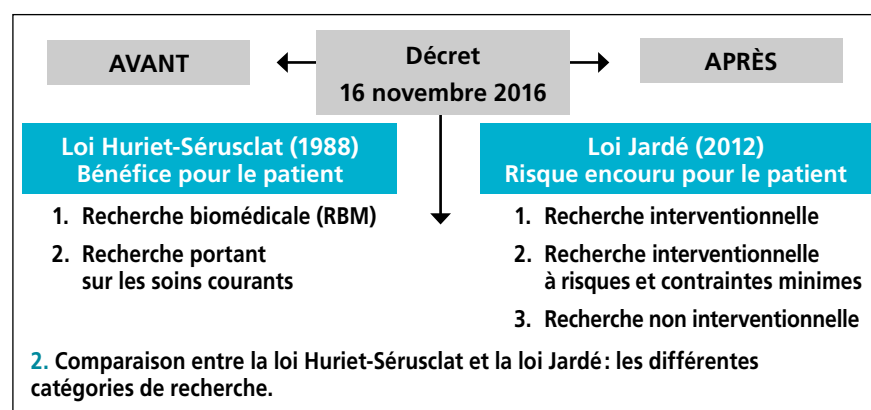
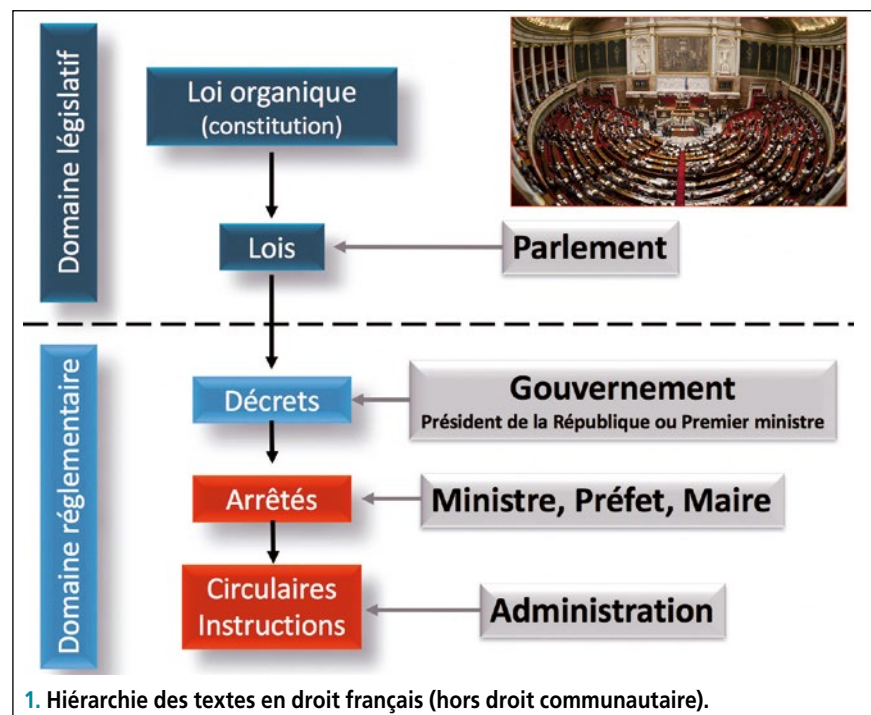
« recherches biomédicales » (RBM) et reposait sur le bénéfice tiré par le patient dans le cadre de la recherche. Aujourd'hui, la loi Jardé remplace la notion de « bénéfice pour le patient » par celle de « risque encouru » (fig. 2). Elle renforce le rôle scientifique et réglementaire des Comités de Protection des Personnes (CPP) qui sont désormais les seules instances éthiques. Elle élargit la réglementation à toute recherche impliquant la personne et doit être distinguée des recherches sur données existantes qui n'entrent donc pas dans son cadre. Un certain nombre de mesures sont encore en phase transitoire (ouverture du guichet CERES³, rôle de l'INDS, système d'information CPP/DGS/ANSM, encadrement de la recherche interventionnelle sur le médicament par un règlement européen à partir de 2018). Toutefois, la loi Jardé est aujourd'hui entrée en vigueur et la première étape indispensable à qui souhaite monter un projet de recherche clinique est de bien identifier la catégorie de recherche correspondante.

Identifier une catégorie de recherche

La loi Jardé définit trois catégories de recherche (fig. 2).

Les recherches interventionnelles⁴ (art L1121-1-1°)

Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes et qui sont non dénuées de risques pour celles-ci. Cette catégorie concerne les essais sur les médicaments, les autres produits de santé (dispositif médical, produits cosmétiques par exemple) et hors santé (denrées alimentaires par exemple). À partir de 2018, les essais sur les médicaments seront



encadrés par un règlement européen et la méthodologie sera évaluée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Il est important de souligner qu'à l'heure actuelle, seul un médecin peut se porter investigateur principal des études interventionnelles.

Cette catégorie 1 nécessite d'obtenir :
- l'autorisation de l'ANSM ;
- l'avis favorable d'un CPP ;
- l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, www.cnil.fr/professionnel)⁵.

³ Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé. En chantier.

⁴ Anciennement recherche biomédicale (RBM).

⁵ Formulaire MR 001 : recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement.

Elle requiert un consentement libre et éclairé de la part de la personne participant à la recherche qui doit être recueilli par écrit.

Les odontologistes sont concernés lorsque leur recherche concerne un nouveau dispositif médical, un dentifrice avec autorisation de mise sur le marché (AMM) ou considéré comme cosmétique.

Les recherches à risques et contraintes minimales⁶ (art L1121-1-2°)

Ce sont les recherches à risques et contraintes minimales comprenant l'ajout à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions définies par un arrêté du 2 décembre 2016.

Cette catégorie concerne les produits de santé, hors médicaments et dispositif médical, utilisés dans les conditions habituelles ainsi que les actes peu invasifs (prélèvements sanguins, imagerie non invasive, etc.). En dehors du cadre de l'arrêté, la notion de « risque minime » s'apprécie 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. Le CPP est habilité à requalifier le projet de recherche à risques et contraintes minimales en recherche interventionnelle à risques (catégorie 1) s'il l'estime nécessaire.

L'arrêté du 2 décembre 2016 annexe 1⁷ fixe donc les interventions entraînant la qualification de la recherche dans cette catégorie. On trouvera ci-dessous uniquement les points essentiels susceptibles d'intéresser les chirurgiens-dentistes avec les commentaires qu'ils suscitent :

- Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médi-

cales ou d'intervention(s) à une personne, ou à un groupe de personnes. *Ainsi, dès qu'il y a randomisation individuelle ou en cluster, la recherche appartient à cette catégorie 2.*

- Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et leur condition d'utilisation courante. *Par exemple un essai comparatif entre des bains de bouche commercialisés ou des composites.*

- Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 1er du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche. *Par exemple un essai comparatif entre deux groupes de sujets opérés avec ou sans antibiotique.*

- Réalisation d'actes qui, dans le cadre de la recherche, sont pratiqués de manière habituelle. *Par exemple un essai comparatif entre 2 types de chirurgies habituellement pratiquées.*

- Prélèvement et collecte de sang.

- Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques autre que le sang :

- réalisés dans le cadre du soin : (...) recueil de fragments de dents (...) de tout type d'épanchement à l'occasion de prélèvements (...) prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux ; - écouvillonnage ou recueil de sécrétion (...) de la cavité buccale (...). *Les prélèvements de salive et de fluide gingival entrent dans cette catégorie.*

- Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie. *Toutes les techniques d'imagerie dentaire, y compris les*

radiographies rétro-alvéolaires recueillies à des fins de recherche entrent dans cette catégorie.

- Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers de rééducation et/ou médico-techniques. *On entend par là toutes consultations ajoutées par la recherche, telles que des visites intermédiaires qui ne seraient pas nécessaires dans le cadre d'un traitement habituel.*

- Techniques médicales de traitement : stimulations externes (mécanique, électrique ou magnétique). *Par exemple une étude comparative sur le traitement des douleurs chroniques entre la stimulation électrique transcutanée (TENS) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS).*

- Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales. *Par exemple l'évaluation des techniques cognitivo-comportementales dans le traitement du syndrome burning mouth.*

- Recherche portant sur des changements de pratiques.

- Entretiens, questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle. *Ce dernier point est à prendre en considération dès qu'un questionnaire est mis en place, en particulier lors des travaux de thèse où les directeurs demandent souvent un travail personnel à l'étudiant reposant sur des interviews ou des questionnaires dont les réponses conduisent à la modification de la prise en charge habituelle de la personne (par exemple, modification du traitement, ajout de visites/consultations supplémentaires, etc.).*

Cette catégorie 2 nécessite :

- l'avis favorable d'un CPP ;
- l'autorisation de la CNIL⁸ (MR 001).

⁶ Anciennement soins courants.

⁷ La liste complète est consultable sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033538105>

⁸ Formulaire MR 001 : Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement.

Elle requiert un consentement libre et éclairé de la part de la personne participant à la recherche qui peut être recueilli par oral ou par écrit (consentement exprès)⁹. Pour cette catégorie de recherche, il est important de souligner que l'investigateur principal est la « personne qualifiée ». Un chirurgien-dentiste peut donc être l'investigateur principal. Dans cette catégorie 2 ainsi que dans la catégorie 3 (voir ci-après), une procédure allégée est prévue au niveau des CPP. Ils ont la possibilité de ne réunir que 5 membres seulement (une conférence téléphonique est possible) et de ne rendre qu'un seul rapport. Le délai reste de 45 jours et le renvoi en plénière est possible.

Les essais cliniques en odontologie entrent le plus souvent dans cette catégorie dont il convient

de bien connaître le cadre législatif et réglementaire.

Les recherches non interventionnelles (art L1121-1-3°)

Ce sont les recherches observationnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Cette catégorie concerne les cohortes prospectives, les études cas-témoins, les enquêtes, etc., dès lors que la personne humaine est directement impliquée¹⁰. Ce type d'étude nécessite désormais la désignation d'un promoteur qui peut être l'investigateur lui-même.

Cette catégorie 3 nécessite :

- l'avis favorable d'un CPP ;
- l'autorisation de la CNIL¹¹ (MR 003).

Elle ne nécessite qu'un droit d'opposition, à savoir que le patient est libre de refuser de participer et de retirer son consentement à tout moment et par tout moyen. Ce droit d'opposition s'exerce s'il existe à la fois une information générale concernant les activités de recherche dans l'établissement (affichage dans les locaux, mention dans le livret d'accueil, etc.) et une information individuelle du patient inclus dans la recherche. L'investigateur principal est la « personne qualifiée », un chirurgien-dentiste peut donc être l'investigateur principal.

Ce type de recherche observationnelle, désormais qualifiée, est très courant en odontologie et en médecine et nécessite une nouvelle approche réglementaire (CPP).

Tableau 1 - Réglementations associées aux 3 catégories de recherches définies par la loi Jardé			
Recherches interventionnelles à risques (art L1121-1-1°)		Recherches Interventionnelles à risques minimes (art L1121-1-2°)	Recherches non interventionnelles (art L1121-1-3°)
Recherches sur des médicaments*	Recherches hors médicaments	Recherches hors médicaments définies par l’arrêté du 2 décembre 2016 annexe 1	Recherches observationnelles Produits de santé (médicaments compris) et hors produits de santé
Enregistrement n° eudraCT	Enregistrement n°ID-RCB		
Autorisation ANSM**		Information ANSM	
Avis CPP			
Information individuelle de la personne			
Consentement écrit		Consentement écrit ou oral	Non opposition
CNIL : engagement de conformité MR001			CNIL : engagement de conformité MR003
Promoteur			
Assurance			

* À partir de 2018, soumis au règlement européen. ** Ou règlement européen pour les médicaments à partir de 2018.

⁹ Sauf si « les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement » comme dans le cas des recherches interventionnelles en épidémiologie.

¹⁰ Cette nouvelle qualification pose un sérieux problème en ce qui concerne les thèses d'exercice et les mémoires de DES (internat), de master et de diplômes universitaires par exemple qui reposent souvent sur des entretiens et questionnaires. Les CPP pourraient être submergés de demandes en procédures allégées. On est en droit de penser que l'encadrement de cette dernière catégorie évoluera vers une plus grande liberté concernant ce type de recherche.

¹¹ Formulaire MR 003 : Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement.

Méthode initiale commune à toutes les catégories

Les phases doivent se suivre selon un ordre strict car chacune est subordonnée à la précédente¹². Par exemple, il ne sera pas possible d'identifier son CPP sans numéro d'enregistrement unique ID-RCB.

En résumé, la séquence est la suivante :

1. Désignation d'un promoteur : il assure le financement, prend une assurance, s'assure de la sécurité de l'essai et en garantit la qualité. Il est propriétaire des données et est l'interlocuteur unique du CPP et de l'Autorité Compétente.
2. Création d'un compte promoteur (site de l'ANSM : <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/addUserPromoteurBuilder.do>).
3. Obtention d'un numéro unique d'enregistrement (site de l'ANSM (numéro ID-RCB¹³) : <https://ictaxercb.anism.sante.fr/Public/index.php>).
4. Identification d'un CPP par tirage au sort (site des VRB¹⁴ : <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/>).
5. Dépôt du projet de recherche au CPP : le dossier doit être adressé sans délai au CPP désigné par tirage au sort.
6. Engagement de conformité à un texte de référence de la CNIL, après avis favorable du CPP (site CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/declarer-un-fichier>).

Recherches portant sur des données existantes

Ces recherches n'entrent pas dans le cadre de la loi Jardé, car elles portent sur des données existantes n'impliquant pas directement la personne humaine. Elles concernent l'analyse de données rétrospectives (thèses d'exercice ou mémoires sur dossiers médicaux par exemple), de registres, de bases de données nationales (SNIIRAM¹⁵, CPAM¹⁶) et statistiques (INSEE¹⁷), de cohortes, etc. Il convient donc de ne pas les confondre avec la catégorie 3 de la loi Jardé (recherches non interventionnelles) car, répétons-le, elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données.

Elles nécessitent :

- l'avis du CEREES¹⁸ ;
- l'avis de la CNIL.

L'Institut des Données de Santé (IDS, www.institut-des-donnees-de-sante.fr), dont le but est de favoriser l'utilisation des bases de données de santé dans le respect du secret médical et des libertés individuelles, de l'éthique et de la déontologie, accompagne les demandes d'utilisation des données nationales.

Les sanctions

L'article 223-8 du Code pénal stipule que « le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et, le cas échéant, écrit de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur ou d'autres personnes, autorités ou organes désignés pour consentir à la recherche ou pour l'autoriser, dans les cas prévus par le Code de la santé publique, est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 € d'amende ». Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche interventionnelle est pratiquée alors que le consentement a été retiré.

Les peines sont également identiques lorsqu'une recherche non interventionnelle est pratiquée alors que la personne s'y est opposée.

L'initiation d'une recherche non interventionnelle sans l'avis d'un CPP peut être punie d'un an d'emprisonnement et de 15000 € d'amende (article L. 1126-5 du Code de la santé publique).

Conclusion

Il est clair qu'aujourd'hui plus aucun travail de recherche ne peut s'exempter d'une autorisation d'un CPP. Le tirage au sort des CPP, déjà effectif, posera sans

¹² Des renseignements détaillés sont disponibles sur le site suivant : <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>

¹³ Pour les recherches interventionnelles sur médicaments, il s'agit du numéro EUDRACT.

¹⁴ Volontaires Recherches BioMédicales.

¹⁵ Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie : base de données qui regroupe les données de remboursement des régimes de base.

¹⁶ Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

¹⁷ Institut National de la Statistique et des Études Économiques.

¹⁸ On notera que pour l'instant, en attente de la création du CEREES, la demande au CCTIRS Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html>) est encore en vigueur.

doute quelques problèmes en odontologie en raison de l'absence de chirurgiens-dentistes dans un grand nombre de CPP. Le décret d'application de la loi Jardé est sans doute amené à être modifié. Un certain nombre de mesures sont encore en phase transitoire telles que l'ouverture du guichet CEREES (fin 2017), le rôle de l'INDS en rapport avec le CEREES, le système d'information CPP/DGS/ANSM et l'encadrement de la recherche interventionnelle sur le médicament par le règlement européen (à partir de 2018). Il est souhaitable que la réglementation des recherches observationnelles de catégorie 3 reposant sur des questionnaires soit rapidement assouplie afin de permettre la mise en œuvre habituelle des thèses d'exercice et des mémoires de

DES, master et DU. Néanmoins, à l'heure où nous écrivons ces lignes, plus aucun odontologiste investit dans la recherche

clinique ne peut ignorer le cadre réglementaire dans lequel les travaux doivent être conduits

Points essentiels

- Application immédiate de la loi.
- Les recherches déjà en cours peuvent continuer pendant cinq ans.
- Toute recherche, mais uniquement elle, impliquant la personne humaine est concernée.
- La liste des « Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales » est fixée par arrêté.
- Création d'une Commission nationale des RIPH, et d'un guichet unique via le secrétariat de la commission RIPH, avec un système d'information centralisé (encore en chantier). En attendant, le guichet est : <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/>.
- Tirage au sort des CPP.
- Passage de toutes les RIPH par un CPP.

La recherche clinique en odontologie

12 questions fréquentes

1. Un chirurgien-dentiste peut-il être investigateur principal ?

Oui, sauf en cas de recherche interventionnelle à risque (catégorie 1) où seul un médecin est habilité à l'être.

2. Peut-il utiliser ses fichiers dans le cadre d'une étude rétrospective ?

Oui, il faut déclarer le fichier au CEREES (le CCTIRS pour l'instant) et déclarer le fichier à la CNIL (engagement de conformité MR003).

3. Peut-il effectuer une étude clinique comparative utilisant des techniques habituelles dans un cabinet privé (exemple un traitement versus un autre) ?

Oui, à condition qu'il y ait un promoteur de l'étude, qu'il soit assuré et que l'avis du CPP soit favorable.

4. Doit-il informer son patient qu'il entre dans un protocole de recherche ?

Oui, il doit l'informer individuellement dans tous les cas.

5. Doit-il lui faire signer un consentement dans tous les cas ?

Il n'y a pas d'obligation de signer un consentement sauf pour les recherches interventionnelles à risque (catégorie 1).

Il est cependant recommandé de faire signer un consentement dans le cas d'une recherche à risques et contraintes minimales (catégorie 2).

6. Est-il en droit de demander des honoraires s'il effectue une recherche sur ses patients ?

Oui, uniquement pour les actes qui ne correspondent pas à un surcoût associé à la recherche.

7. Peut-il se porter promoteur d'une recherche ?

Oui. Si la recherche est non interventionnelle (catégorie 3), elle ne nécessite pas d'assurance. En cas de recherche interventionnelle (catégories 1 et 2), le chirurgien-dentiste exerçant dans un cabinet privé peut être promoteur, mais il est raisonnable pour lui de s'adosser à un industriel, un institutionnel, ou à des associations car l'assurance est obligatoire et peut s'avérer très onéreuse.

Si le chirurgien-dentiste est hospitalier, c'est son institution qui se portera promoteur.

8. Si oui, doit-il contracter une assurance particulière ?

Non, en cas de recherche non interventionnelle. Oui dans tous les autres cas.

9. Le recueil de dents, de salive, de fluide gingival en vue d'une analyse fait-il l'objet d'une autorisation particulière ?

Oui, il faut un avis du CPP, un consentement exprès du patient et une déclaration à la CNIL (engagement de conformité MR001).

10. L'analyse de radiographies ou de scanner en vue d'une étude est-elle possible sans autorisation du malade ?

Oui si les radiographies sont stockées dans une base de données (recherche portant sur données existantes), non si la recherche est de catégorie 2 (par exemple étude comparative entre deux techniques dont le résultat repose sur l'analyse radiographique).

11. Les études reposant sur un questionnaire patient entrent-elles dans le cadre de la loi Jardé ?

Oui. Les questionnaires dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant appartiennent à la catégorie recherches à risques et contraintes minimales. Les autres questionnaires et interviews (questionnaires de satisfaction par exemple) entrent dans le cadre des études non interventionnelles de la loi Jardé.

12. Existe-t-il des recherches qui ne nécessitent pas une déclaration ou un engagement de conformité à la CNIL ?

Non.

Auteurs

Philippe Bouchard, PU-PH

Marie-Clotilde Carra, AHU

Hélène Rangé, MCU-PH

UFR d'odontologie, Université Paris Diderot,

Hôpital Rothschild, AP-HP

ANNONCES  www.information-dentaire.fr

**Un service dédié
Une équipe à vos côtés**



**vos annonces sont
sur la revue et sur internet**

→ **Créations personnalisées
avec photos**

→ **Possibilité de vidéos en ligne**

→ **Nouvelle rubrique ECOPARTAGE**
Donnez une nouvelle vie à vos objets