De l'écriture d'un protocole à l'analyse de données humaines : Comment bien mener sa recherche ?

Focus sur les projets de recherche en IRM

06 avril 2023



Tiphaine VILLAUME
Coordinatrice Recherche Clinique
INT UMR7289



@Roselyne Chauvin Donders Institute



Que signifie « clinique »?

- « Clinique » signifie étymologiquement « examen au chevet du malade »
 - → définition qui sous-entend que la recherche clinique concerne uniquement les patients

FAUX!

Aujourd'hui, la recherche clinique regroupe toutes les recherches effectuées sur la personne humaine, qu'elle soit saine ou malade

- Code de Nuremberg (1947): introduction de la notion de consentement = Texte fondateur de la règlementation actuelle
- **Déclaration d'Helsinki** (1964) : recommandations concernant la recherche médicale sur des êtres humains
- Loi Huriet Sérusclat (1988) : introduction de la notion de recherche biomédicale
- **Loi Jardé** (2016) : introduction des différents types de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)
- Règlement Général sur la Protection des Données (2018) : règles autour de la collecte, stockage et partage de données
- Règlements européens sur les médicaments et dispositifs médicaux (2021 & 2022) : Harmonisation européenne autour des études cliniques médicaments et DM



Essais cliniques sur dispositif médicaux

- Règlement européen 2017/745 actif depuis mai 2021
- Classification en fonction du risque
- Base de données <u>EUDAMED</u> concernant les essais cliniques sur DM

Z11050101: Imagerie irm pour exploration des membres

Z11050102: Systèmes d'imagerie irm à aimant ouvert - intensité du champ magnétique ≤ 0,5 t

Z11050103: Systèmes d'imagerie irm à aimant ouvert - intensité du champ magnétique > 0,5 t

Z11050104: Systèmes d'imagerie irm à aimant fermé - intensité du champ magnétique ≤ 2 t

Z11050105: Systèmes d'imagerie irm à aimant fermé - intensité du champ magnétique > 2 t et ≤ 4 t

Z11050106: Systèmes d'imagerie irm à aimant fermé - intensité du champ magnétique > 4 t

Z1105018099: Équipements d'imagerie par résonance magnétique - accessoires matériels - autres

Z11050182: Équipements d'imagerie par résonance magnétique - accessoires logiciels

Z11050185: Équipements d'imagerie par résonance magnétique - consommables

Z11050192: Équipements d'imagerie par résonance magnétique - logiciels qualifiés dm

Z11059001: Injecteurs pour système d'imagerie par résonance magnétique

Z11059080: Équipements divers d'imagerie par résonance magnétique - accessoires matériels

Essais cliniques dans la loi Jardé

- Loi Jardé définie par l'article L.1121-1 du Code de Santé Publique « Les recherches organisées sur des personnes saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales [...] sont désignées ci-après par les termes "recherche impliquant la personne humaine »
- Classification en fonction du risque de la technique utilisé
- 3 sous types de Recherches Impliquant la Personne Humaine : <u>RIPH</u>

RIPH 1: Recherches Interventionnelles

<u>RIPH 2</u>: Recherches Interventionnelles à Risques Minimes

RIPH 3 : Recherches Non Intentionnelles dénuées de Risques

Différences entre RIPH 2 et RIPH 3

RIPH 2 - liste de 11 procédures ou actes :

Notamment l'IRM sans injection Prise de sang veineux réalisée dans le cadre de la recherche

RIPH 3 - liste de 8 procédures ou actes :

Notamment ECG, EEG, EMG, MEG, NIRS Prise de sang veineux déjà réalisée au cours du soin avec volume spécifique pour la recherche

« Le <u>caractère minime des risques et contraintes</u> de la ou des interventions réalisées pour les besoins de la recherche (RIPH 2) ou <u>l'absence de risque</u> (RIPH 3) s'apprécie notamment au regard du <u>sexe</u>, de <u>l'âge</u>, de la <u>condition physique</u> et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des <u>risques</u> connus prévisibles du type d'intervention, de la <u>fréquence</u>, de la <u>durée</u>, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés. »



Le CPP est la seule instance capable de qualifier votre recherche

Type de recherche	RIPH 1	RIPH 2	RIPH 3	
Spécificités	Interventionnelle	Interventionnelle à risque minime	Non interventionnelle	
	IRM avec injection	M avec injection IRM sans injection		
Autorisation ANSM	Obligatoire	Non obligatoire	Non obligatoire	
Avis CPP	Obligatoire	Obligatoire	Obligatoire	
Assurance	Obligatoire	Obligatoire	Non obligatoire	
Acceptation du volontaire	Info et consentement libre et éclairé	Info et consentement libre et éclairé	Info et non-opposition ou consentement	

Recherches hors Loi Jardé, essais médicaments

- Recherches rétrospectives, c'est-à-dire utilisant des données existantes avec changement de finalité
- **Enquêtes** : études sur les « modalités d'exercice » des professionnels de santé, enquêtes de satisfaction, évaluation de pratiques médicales et paramédicales
 - Outre la conformité RGPD, l'obtention d'un avis éthique est souvent nécessaire pour publier ses travaux de recherche

Le comité compétent local est le comité d'AMU

Quelques rappels de définitions

Promoteur:

« Personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins, une institution publique »

Investigateur:

« Professionnel qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d'une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques. Le plus souvent c'est un médecin mais il peut être un autre type de personnel selon le type d'étude » Si étude multicentrique = un investigateur principal par centre et un investigateur coordonateur de toute l'étude

QUIZZ

Le Professeur Cervo souhaite mener une étude en IRM anatomique (sans injection) chez des volontaires sains et des patients atteints de SEP ?

Quel est le type de recherche à mener ?

Essai Médicament

RIPH 2

RIPH 3

Un chercheur de la Timone veut réutiliser des IRM acquises dans le cadre du soin à l'APHM afin d'effectuer des recherche dessus.

Quel est le type de recherche à mener ?

Recherche Hors RIPH

RIPH 2

RIPH 3

1/ Demande de financement

<u>Data Management Plan</u> demandé soit dès le dépôt soit quoiqu'il arrive lorsque le financement est accordé

Document synthétique qui aide à organiser et anticiper toutes les étapes du cycle de vie de la donnée

- Document évolutif
- Outils en ligne pour vous aider : <u>CIRAD</u> et OPIDOR



2 / Préparer le démarrage du projet

Écriture du protocole de recherche reprenant les éléments du DMP

→ Anticiper les éventuels problèmes dans la gestion des données

Mettre en place la collecte de données par des ressources respectant le RGPD

→ INT : solution REDCap pour l'eCRF

→ INT : solution XNAT pour les données IRM

Record ID	HE1 Informations Générales & Constantes Physiques	Médical Hors	HE 3 Historique médical - Psychiatrie	HE 4 Critères neurodéveloppementaux	HE 5 Paramètres sociaux et démographiques
<u>1</u>	②		•	•	

3/ Réaliser son analyse d'impact sur la vie privée (AIPD)

<u>AIPD</u> = outil qui permet de construire un traitement conforme au RGPD et respectueux de la vie privée, lorsqu'un traitement de données personnelles est susceptible d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés des personnes concernées.

- 1 PROJET = 1 AIPD
- 1 INSTITUT = 1 SEUL ENGAGEMENT À LA MR-001
- Réalisation avec le DPD de votre institution

Le RGPD

Règlement européen général sur la protection des données

- Règles autour de la collecte, gestion et stockage de données à la fois des données de la vie de tous les jours, mais également des données issues de protocoles de recherche
- 99 articles répartis en 11 chapitres
- Chapitres les plus importants :
 - CHAPITRE II Principes
 - CHAPITRE III Droits de la personne concernée
 - CHAPITRE IV Responsable du traitement et sous-traitant

Le RGPD

Règlement européen général sur la protection des données

Il est interdit de traiter des données relatives à la santé sauf si justifications comprises dans l'article 9.2 du RGPD (notamment si les données rendues publiques par la personne concernée ou à des fins de recherche)

4 principes primordiaux à respecter :

- 1. Droit à l'information préalable et de consentement au soin
- 2. Droit au respect à la vie privée et du secret des informations (secret professionnel)
- 3. Doit d'accès à l'ensemble des informations concernant sa santé
- 4. Sécurité des données assurée

Quelques définitions en lien avec le RGPD

- <u>Donnée à caractère personnel</u>: toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable directement ou indirectement
- <u>Traitement</u> : Toute opération portant sur des données personnelles quel que soit le procédé utilisé
- Responsable de traitement : Personne physique ou morale qui seul ou conjointement détermine les finalités et les moyens du traitement
- <u>Donnée de santé</u>: Données à caractère personnel relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente, future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des informations sur l'état de santé

Droits des personnes

- Droit d'accès
- Droit de rectification
- Droit de limitation
- Droit à l'effacement («droit à l'oubli»)

Délais à respecter pour répondre aux demandes sinon sanction de la CNIL

Anonymisation ou pseudonymisation de données selon le RGPD

Pseudonymisation de données : Processus de remplacement de données directement identifiantes (nom, prénom, etc.) par un code indirectement identifiant (alias, numéro...). Il est possible de retrouver l'identité de personne grâce à des données tierces : souvent une table de correspondance



Anonymisation de données : Processus rendant impossible, en pratique, la réidentification des individus

Le RGPD ne s'applique PAS aux données anonymisées

Comment savoir si un jeu de données est anonyme?

- Individualisation : il ne doit pas être possible d'isoler un individu dans le jeu de données
- **Corrélation** : il ne doit pas être possible de relier entre eux des ensembles de données distincts concernant un même individu
- **Inférence** : il ne doit pas être possible de déduire, de façon quasi certaine, de nouvelles informations sur un individu



Attention aux jeux de données très précis ou concernant des maladies rares

RPGD et CNIL

<u>CNIL</u>: Organisme en charge de vérifier la conformité des traitements de données sur la base du RGPD



Etude conforme à une <u>méthodologie de</u> <u>référence</u> de la CNIL :

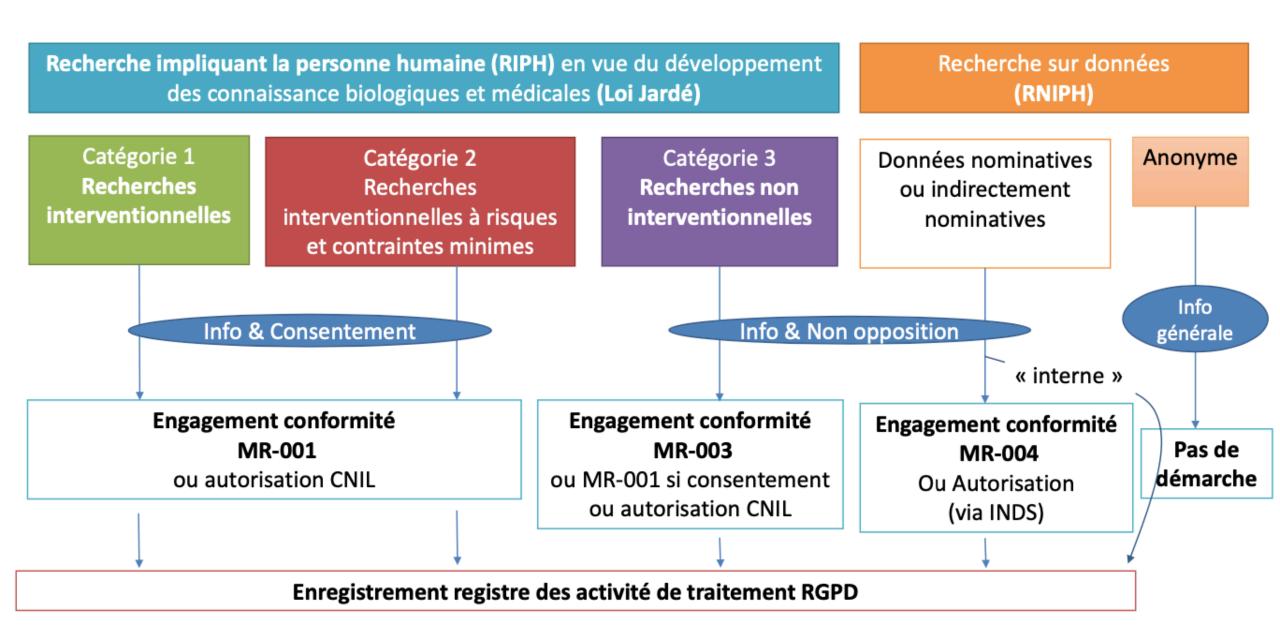
Attestation de conformité à la

- MR-001: Étude avec consentement = RIPH 1 2
 - 3 uniquement si examen génétique
- MR-003 : Étude avec non opposition = RIPH 3
- MR-004: Recherche hors RIPH



Etude NON conforme à une **méthodologie de référence** de la CNIL :

Déclaration et enregistrement de l'étude à la CNIL



Comment rendre son étude conforme à la MR-001?

1) Collecter que les données strictement nécessaires au regard des objectifs de la recherche

Extrait de la liste des catégories de données pouvant être collectées dans le cadre de la MR-001 :

- antécédents médicaux personnels et familiaux
- informations signalétiques : âge ou date de naissance (mois et année de naissance, voire jour de naissance si ce dernier est nécessaire à la réalisation d'une recherche impliquant des personnes âgées de moins de deux ans)
- origine ethnique
- données génétiques strictement nécessaires pour répondre aux objectifs ou finalités de la recherche, ne permettant pas par elles-mêmes une identification directe ou indirecte de la personne.
- catégorie socio-professionnelle (par exemple, les catégories INSEE)
- consommation de tabac, alcool, drogues
- vie sexuelle

Extrait de la liste des catégories de données ne pouvant pas être collectées dans le cadre de la MR-001 :

- Numéro de sécurité sociale (NIR)
- Opinions religieuses ou politiques
- Données relatives aux infractions

Comment rendre son étude conforme à la MR-001?

2) Vérifier les destinataires des données

Les données indirectement identifiantes (pseudonymisées) des participants à l'étude peuvent être transmises hors de l'Union européenne, dans les conditions prévues par la MR-001.

L'encadrement des données doit être mis en place en amont de la recherche, par exemple par la conclusion d'un contrat avec le destinataire des données.

→ Nécessité d'anticiper cet aspect lors de l'écriture du protocole et dans le DMP

3) Vérifier que le support de collecte est RGPD compliant

Pourquoi tout cela est nécessaire?

Ère de la cybercriminalité

→ Entre 2018 et 2021 augmentation de plus de 150 % des cyberattaques

Objectifs à atteindre :

- ◆Préserver les personnes (vie privée, vie professionnelle)
- ◆Préserver les intérêts de l'établissement et de l'état (activité, réputation, savoir- faire, finances...)
- → Respecter les obligations légales

Cela n'arrive pas qu'aux autres :

- Université X : attaque, intrusion, captation de données
- Conséquences : perte d'activité données de recherches irrémédiablement perdues (cryptées) + risque pour la vie privée des personnes concernées Pertes financières importantes + risque d'amende

Comment réutiliser des données dans plusieurs projets de recherche?

La réutilisation a t elle été prévue dans le cadre du premier projet ?

Oui → La mention doit être explicite dans le consentement

Je consens:

• À ce que mes données soient utilisées ultérieurement pour d'autres projets exclusivement à des fins scientifiques : Oui □ /Non □

Template consentement CNRS

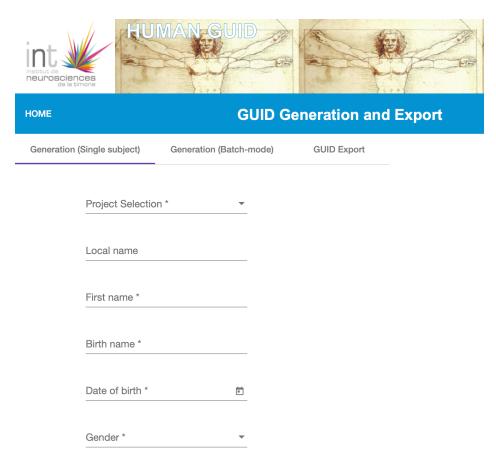
Non → La personne doit être informée **individuellement** de la réutilisation de sa donnée et l'autoriser

Comment réutiliser en pratique des données ?

La réutilisation de données est ok –> comment retrouver la donnée qu'on soit réutiliser ?

Les données dans les projets sont codées un registre d'inclusion d'inclusion est tenu et conservé sous la responsabilité du Pl

- Utilité d'avoir un codage commun entre projet
- Exemple à l'INT : <u>GUID</u>



Comment mettre en place le droit d'accès au données

Un volontaire ayant participé à une de vos recherches vous demande d'accéder à ses données collectées dans le cadre de votre recherche

Le droit d'accès aux données est un des droits des personnes concernées lors de la mise en oeuvre d'un traitement de données personnelles.

-> Il doit donc être respecté, il faut trouver une solution pour leur donner accès, peut importe le format des données

Par exemple pour l'IRM, il peut être réaliser un transfert au format BIDS -> voir avec le centre IRM

Ne pas oublier : toujours assurer la traçabilité des demandes, en faisant signer un reçu au volontaire

Idée à propos d'un projet de recherche

Demande et obtention du financement avec constitution du DMP

Écriture du protocole de recherche sur la base du DMP

Obtention des autorisations éthiques et réglementaires et réalisation de

Mise en place du projet et collecte de données

Clôture de l'étude et éventuelle MAJ du DMP

Analyses des données collectées pendant l'étude

Publication des résultats à la communauté scientifique

Potentielles réutilisation dans le cadre d'autres projets scientifiques



