



Université de Technologie de
Compiègne



Laboratoire
Motricité - Interactions - Performance
UR 4334 Nantes - Le Mans

Laboratoire Motricité, Interactions,
Performance

RAPPORT ST02

Autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine

Étudiante :

Juliette LANCELOT

Encadrement :

Antoine NORDEZ

Résumé et abstract

Les lieux de recherche impliquant la personne humaine doivent disposer pour leur activité d'une autorisation. Cette autorisation permet de démontrer la conformité aux exigences du Code de la santé publique en terme de sécurité de la recherche menée sur sujets humains. Elle est délivrée pour cinq ans par l'Agence régionale de santé.

Ce mémoire a pour vocation de présenter les missions qui ont été entreprises pour réaliser le dossier de demande d'autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine du laboratoire Motricité, Interactions, Performance. Les spécificités de la structure seront présentées avant de détailler les missions attenantes à l'objectif d'obtention de l'autorisation. Pour répondre aux besoins et aux ambitions de l'établissement, les tâches réalisées lors de ce stage ont ainsi été à la frontière entre les affaires réglementaires et le management de la qualité.

Mots-clés : autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine, laboratoire de recherche public, affaires réglementaires, management de la qualité, Code de la santé publique, Agence régionale de santé

Facilities practicing research involving human beings must possess an authorisation to carry their activities on. This authorisation attest the conformity to the legal requirements stated in the public health code in terms of safety of the reserch involving human beings. It is issued by the regional health agency for a duration of five years.

This report aims to present the missions undertaken to assemble the application package for the authorisation for research facility involving human subjects of the Motricity, Interactions, Performance research facility. The specificities of the structure will be presented then the tasks pertaining to the authorisation's obtention will be detailed. To answer the laboratory's needs and ambitions, the assignments undertaken during this internship were on the fence between regulatory affairs and quality management.

Key words : authorisation for research facility involving human subjects, research laboratory, regulatory affairs, quality management, public health code, regional health agency

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Antoine Nordez pour son accueil au laboratoire et pour le temps qu'il a consacré à mon encadrement au cours de ce stage malgré ses nombreuses responsabilités. Il a su faire preuve de compréhension vis-à-vis de mon double cursus et m'a permis de réaliser un stage qui soit en adéquation avec mon profil. Je le remercie ainsi de sa confiance et de la diversité des missions qu'il m'a confiées.

Je tiens également à remercier Marc Jubeau, avec qui j'ai réalisé l'élaboration du dossier et le développement de la politique qualité du laboratoire. Il m'a témoigné une confiance qui m'a permis de réaliser mes missions en autonomie tout en étant une présence constante et un encadrement rigoureux.

J'adresse aussi mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidée dans les missions de mon stage et notamment Aurélie Sarcher, dont les multiples casquettes – assistante de prévention, ingénieure responsable des équipements, chargée de la sécurité des systèmes d'information – en ont fait une interlocutrice privilégiée lors de mon stage.

Merci à mes responsables du master Ingénierie de la santé, Isabelle Claude et Jean-Matthieu Prot, pour leur accompagnement dans mon double cursus. Leurs suivis pédagogique et administratif m'ont permis de construire un profil sur mesure adapté à mes envies et mes ambitions, ce qui m'a amenée à réaliser ce stage qui a été épanouissant et enrichissant sur tous les plans.

Enfin, je souhaite remercier Sabine Bensamoun, qui m'a aidée à trouver ce stage. Merci pour ces temps d'échange qui m'ont permis de trouver la structure d'accueil qui me correspondait le plus et merci de m'avoir fait profiter de son réseau étendu dans le domaine de la recherche en élastographie.

Liste des acronymes

- ANR** : Agence nationale de la recherche
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence régionale de santé
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche
CHSCT : Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CIFRE : Conventions industrielles de formation par la recherche
CHU : Centre hospitalier universitaire
CPP : Comité de protection des personnes
CSP : Code de la santé publique
DAE : Défibrillateur automatique externe
DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés
DMAR : Dispositifs médicaux et affaires réglementaires
DMDIV : Dispositif médical de diagnostic in vitro
LRPH : Lieu de recherche impliquant la personne humaine
RGPD : Règlement général sur la protection des données
STAPS : Sciences et techniques des activités physiques et sportives
SAMU : Service d'aide médicale urgente
UFR : Unité de formation et de recherche

Table des matières

Résumé et abstract	
Remerciements	
Liste des acronymes	
1 Introduction	1
2 Présentation de la structure d'accueil	3
2.1 Structuration et histoire	3
2.2 Activités et partenariats	3
3 Missions réalisées	6
3.1 Contexte	6
3.2 Moyens et méthodes	7
3.2.1 Approche processus	8
3.2.2 Analyse normative opérationnelle	8
3.3 Missions	9
3.3.1 Etablissement de la cartographie des processus	9
3.3.2 Veille législative et réglementaire	10
3.3.3 Mise en conformité réglementaire et développement du management de la qualité	13
3.3.4 Constitution du dossier	17
3.4 Résultats escomptés et obtenus	23
3.5 Retour critique	24
4 Apports du stage	27
4.1 Compétences acquises	27
4.2 Compétences à acquérir	28
4.3 Liens avec la formation théorique	29
5 Conclusion	31
Bibliographie	

1 Introduction

Ce stage de vingt-quatre semaines au sein du laboratoire Motricité, Interactions, Performance à Nantes clôture mes cinq années d'études au sein de l'Université de Technologie de Compiègne. Il possède la particularité de me permettre d'appliquer sur le terrain les connaissances et les compétences acquises lors de mes deux parcours universitaires en ingénierie biomédicale et en affaires réglementaires des dispositifs médicaux. Ce rapport abordera uniquement les activités de mon stage en lien avec les affaires réglementaires et n'explicitera pas les activités de recherche scientifique qui ont représentées une partie importante de mon travail au sein du laboratoire. Ces dernières font l'objet d'un deuxième mémoire.

J'ai décidé de réaliser ce stage de fin d'études dans un laboratoire de recherche public. En effet, à l'issue d'une mûre réflexion et d'un stage assistant-ingénieur également réalisé dans un laboratoire, je suis certaine de vouloir continuer mes études par un doctorat. Je pense que la double-formation en affaires réglementaires et en ingénierie biomédicale prend tout son sens dans le domaine de la recherche publique. Les dynamiques qualité et les exigences réglementaires sont présentes à toutes les échelles du domaine des dispositifs médicaux. Une compréhension des versants techniques – via les études d'ingénieur – et des versants législatifs, qualité et réglementaires – via le master – fournissent une vision macroscopique du domaine de la recherche publique en science. Dans cette approche globale, l'intérêt d'une stratégie pertinente d'affaires réglementaires et du développement d'une politique qualité me semble évident pour mener à bien le processus de recherche et ainsi assurer un transfert clinique réussi de développements techniques réalistes et applicables sur le terrain. Tandis que les règlements fournissent les garanties de sécurité des recherches, nous observons depuis peu une volonté d'un nombre croissant de laboratoires de prendre en compte des considérations de qualité notamment via l'entreprise d'une démarche d'assurance qualité certifiée selon la norme ISO9001 [1]. De plus, les compétences développées par un travail en affaires réglementaires me semblent applicables à de nombreuses situations : communication écrite et orale, analyse de textes et de contexte d'un établissement, veille, etc.

Ce rapport a pour but de présenter le stage que j'ai réalisé, le contexte dans lequel il s'inscrit, ses acteurs et ses enjeux. Les missions de ce stage ont toutes été attenantes à l'élaboration du dossier de demande d'autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine du laboratoire Motricité, Interactions, Performance. Cette autorisation délivrée par l'agence régionale de santé Pays de la Loire pour cinq ans est nécessaire aux activités du laboratoire. En effet, elle permet de démontrer la conformité aux exigences du

Code de la santé publique concernant la recherche impliquant la personne humaine. Les échanges avec une variété d'acteurs du laboratoire, de Nantes Université et de l'agence régionale de santé Pays de la Loire ont permis de constituer le dossier de façon à démontrer de manière pertinente et claire la conformité du laboratoire aux exigences applicables. Ma participation à la veille réglementaire et législative ainsi qu'à la mise en conformité réglementaire et au développement de la politique qualité du laboratoire s'est notamment traduite par la rédaction ou la mise à jour de documents internes comme des procédures, qui sont des pièces constitutives du dossier.

2 Présentation de la structure d'accueil

2.1 Structuration et histoire

La structure qui m'a accueillie pour ce stage est l'unité de recherche 4334 Motricité, Interactions, Performance. Cette unité de recherche est divisée en deux sites physiques au sein de l'UFR STAPS de Nantes Université et du département STAPS de l'UFR Sciences et Techniques de l'Université du Maine au Mans. La direction du laboratoire est assurée par Antoine Nordez et un directeur adjoint – Abderrahmane Rahmani – et une directrice adjointe – Julie Doron – sont respectivement associés au site du Mans et au site de Nantes. L'unité de recherche compte actuellement trente-trois membres permanents sur les deux sites, répartis en activité de recherche et en secrétariat et assistance technique. Une dizaine de post-doctorants, attachés temporaires d'enseignement et de recherche – ATER – et ingénieurs de recherche ainsi qu'une dizaine de doctorants sont aussi présents. L'unité réalise également l'encadrement d'une vingtaine de stages de la licence 1 au master 2 chaque année. Mon stage s'étant déroulé au sein du site de Nantes, dans la suite du rapport le terme « laboratoire » désignera le site nantais de l'unité de recherche.

Le laboratoire Motricité, Interactions, Performance a été créée en 2004 au sein de Nantes Université avec le label de Jeune Equipe – JE 2438. La fusion en 2008 de la jeune équipe et de l'équipe en émergence Laboratoire des Activités Physiques et Sportives de l'Université du Maine a mené à la création de l'équipe d'accueil Motricité, Interactions, Performance – EA 4334. L'équipe d'accueil était ainsi habilitée sur les deux sites de l'Université de Nantes et de l'Université du Maine. Depuis 2020, cette appellation d'équipe d'accueil a été remplacée par celle d'unité de recherche. Le site de Nantes était initialement situé au sein de l'UFR STAPS de Nantes Université au 25 bis Boulevard Guy Mollet. Il a déménagé ses locaux en mai 2021 au 23 rue du Recteur Schmitt afin d'investir des locaux plus spacieux. En juillet 2022, les salles d'expérimentation ont été déménagées du deuxième étage au rez-de-chaussée afin de disposer de plus d'espace expérimental et de pouvoir accueillir dans des bureaux dédiés les étudiants réalisant des stages de recherche au laboratoire.

2.2 Activités et partenariats

L'activité principale du laboratoire est une activité de recherche scientifique pluridisciplinaire de physiologie, biomécanique et psychologie autour d'un programme intitulé « Optimisation du mouvement humain ». Les recherches s'articulent autour de trois thèmes, chacun divisé en un volet santé et un volet performance sportive. Le premier thème investigate la production et l'estimation de la force. Il s'intéresse ainsi à la quantification

des efforts subis et produits par le système musculo-tendineux lors de tâches motrices et la compréhension de l'adaptation de ces efforts à l'entraînement, au vieillissement et à certaines pathologies. Le deuxième thème étudie les coordinations motrices. Il vise ainsi à comprendre comment le système nerveux coordonne les muscles et les segments pour produire du mouvement, et déterminer la relation entre les stratégies de coordination motrice et le développement de troubles musculo-squelettiques et cognitifs. Le troisième thème explore les adaptations psychomotrices. Il vise notamment à caractériser les adaptations cognitivo-motrices face au vieillissement ou aux pathologies neuro-évolutives ou encore les adaptations cognitives, émotionnelles et comportementales face aux exigences de la performance sportive.

La valorisation de ces activités de recherche est un objectif majeur du laboratoire. Cette valorisation prend des formes variées. Tout d'abord, le laboratoire possède une activité de publication dans des revues scientifiques indexées internationales. Les membres du laboratoire participent également à des communications orales de leur travail lors de conférences, colloques, etc. La valorisation des travaux du laboratoire s'est également traduite par le dépôt de trois brevets ainsi que le développement de neuf logiciels qui sont ainsi référencés et protégés par le droit de la propriété intellectuelle. Le laboratoire participe également à la diffusion de la culture des sciences et des techniques. Il sera notamment un acteur majeur de la fête de la science en Loire-Atlantique se déroulant du 6 octobre 2023 au 16 octobre 2023 qui aura pour thème « Sport et sciences ». Le laboratoire met également à disposition ses compétences scientifiques, par exemple en traitement de signal, et ses équipements, comme un système de capture de mouvement ou un dynamomètre isocinétique. Cela se fait via des contrats de prestations ou de recherche avec des entités socio-économiques variées : entreprises comme LudHealth, fédérations comme la Fédération Française de Cyclisme, centres de formation comme l'Institut Régional de Formation aux Métiers de Rééducation et de Réadaptation Pays de la Loire, etc. Dans cette optique de développement de partenariats et de partage des compétences et équipements, le laboratoire développe également un projet de plateforme technologique.

Le laboratoire dispose également de relations partenariales avec des entreprises qui se traduisent par la réalisation de thèses dans le cadre du dispositif de conventions industrielles de formation par la recherche – thèses dites CIFRE. Les partenariats du laboratoire sont aussi avec des entités universitaires. Dans le cadre de contrats de recherche – qui représentent une source de financement des activités du laboratoire – le laboratoire est amené à travailler avec de nombreux partenaires. Par exemple, le laboratoire est actuellement engagé dans six contrats ANR – Agence nationale de recherche. La coopération internationale est également un atout cultivé du laboratoire, et une collaboration

scientifique est établie avec les universités d'Ottawa et du New Brunswick au Canada, d'Auckland en Nouvelle Zélande et du Queensland en Australie.

3 Missions réalisées

3.1 Contexte

Le titre II du livre Ier de la première partie de la partie législative du Code de la santé publique – ou CSP – [2] définit les exigences légales relatives aux recherches impliquant la personne humaine. Les recherches impliquant la personne humaine – auparavant appelées recherches biomédicales – y sont définies comme des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Ces recherches sont déclinées en trois catégories :

- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;
- 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 – ou ANSM ;
- 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.

Un lieu de recherche impliquant la personne humaine – ou LRPH – doit donc disposer de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la nature de la recherche menée et garantissant ainsi la sécurité des personnes qui s'y prêtent. Pour garantir qu'un lieu réponde aux exigences relatives à la recherche impliquant la personne humaine, ce lieu doit disposer d'une autorisation à durée déterminée – cinq ans – pour réaliser ses activités : l'autorisation de LRPH. L'autorisation vise ainsi les lieux qui pratiquent des activités de recherche telles que précédemment décrites qui ne sont pas des lieux de soins. Elle vise également les lieux d'exercice de professionnels de santé comme des services hospitaliers lorsque les activités de recherche nécessitent des actes non usuellement pratiqués ou sur des personnes disposant de pathologies en dehors du champ de compétences du service. Cette autorisation de lieu de recherche est accordée par le directeur de l'Agence régionale de santé – ARS – de la région du LRPH. L'interlocuteur phare de cette démarche de demande d'autorisation est la direction de l'offre de santé et en faveur de l'autonomie au sein de l'ARS, qui est notamment en charge de l'accompagnement des établissements de santé. L'Agence régionale de santé accompagne ainsi les établissements lors du montage du dossier qu'elle examine ensuite, désignant selon les besoins un pharmacien et/ou un médecin inspecteur qui réalise la visite du lieu avant de délivrer ou non l'autorisation.

Le laboratoire Motricité, Interactions, Performance doit donc disposer d'une autorisa-

tion de LRPH délivrée par l'Agence régionale de santé Pays de la Loire afin de réaliser ses activités de recherche. Le laboratoire a réalisé une demande de renouvellement de l'attestation en 2020. Cependant avec le contexte sanitaire de la crise du COVID-19, l'ARS Pays de la Loire n'a pas donné suite à la demande de renouvellement. De plus, en 2020, le laboratoire a changé de locaux et doit ainsi réaliser une nouvelle demande d'autorisation de LRPH pour ses nouveaux locaux.

La problématique majeure de la demande d'autorisation de LRPH dans le cas du laboratoire est sa situation particulière vis-à-vis des établissements pour lesquels sont décrites les exigences relatives à la recherche sur les personnes humaines. En effet, le laboratoire n'est pas un établissement de santé et il ne dispose donc par exemple pas d'un service d'urgence au sein de son établissement. De même, les recherches effectuées dans le laboratoire sont exclusivement réalisées en ambulatoire dû à leur courte durée. Le laboratoire ne dispose donc pas de services de restauration ou d'hôtellerie. Les recherches sont également à risques minimales et sont majoritairement pratiquées sur des populations jeunes et saines – qui plus est principalement sportives. Les recherches réalisées sur des populations âgées ou présentant des pathologies – par exemple des enfants atteints de myopathie de Duchenne – sont réalisées en partenariat avec le CHU de Nantes et dans leurs locaux. Il faut donc comprendre les exigences et montrer des preuves de leur application adaptée au contexte de l'établissement.

C'est le professeur Marc Jubeau qui est en charge de l'élaboration du dossier de demande d'autorisation de LRPH au sein du laboratoire. L'objectif premier de mon stage était donc de l'accompagner dans cette démarche dont la finalité est l'obtention de l'autorisation afin de maintenir les activités de recherche du laboratoire. Pour cela, d'autres objectifs connexes étaient nécessaires à atteindre. Tout d'abord la modélisation du fonctionnement du laboratoire via l'élaboration de la cartographie des processus a permis de réaliser une veille législative et réglementaire adéquate et efficace. Cette veille a permis une mise en conformité réglementaire du laboratoire qui s'est effectuée en parallèle du développement du management de la qualité au sein du laboratoire. Cela permettait ultimement de répondre aux exigences des LRPH à démontrer dans le dossier, et de présenter des preuves de conformité à ces exigences via les documents internes du laboratoire comme les procédures.

3.2 Moyens et méthodes

Les missions de mon stage se sont donc axées autour de deux objectifs : la constitution du dossier de demande d'autorisation de LRPH et la mise en conformité réglementaire associée au développement du management de la qualité. Pour mener à bien ces missions,

plusieurs méthodes et outils ont pu être mobilisés.

3.2.1 Approche processus

La nouvelle vision des systèmes de management de la qualité – notamment décrite dans la norme ISO9001 [1] – se base sur une approche processus de la qualité dans une organisation. Un processus est alors défini comme un ensemble cohérent d'activités corréllées ou en interaction qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie. Les macro-processus sont divisés en trois catégories :

- les processus opérationnels décrivent la réalisation du service ou du produit par l'organisme ;
- les processus support fournissent les ressources notamment matérielles nécessaires aux processus opérationnels ;
- les processus de pilotage donnent les axes stratégiques et organisationnels.

Une approche processus du fonctionnement d'un établissement permet d'établir les interactions entre les activités notamment en établissant leurs entrées et leurs sorties. Cela permet également de mettre en lumière les acteurs de chaque processus et leurs rôles.

3.2.2 Analyse normative opérationnelle

Cette méthode permet d'identifier et d'analyser les exigences d'une norme en mettant en avant les actions, acteurs ou documents associés à ces exigences. Elle peut cependant être déclinée pour appréhender d'autres types de texte que des normes, par exemple des textes législatifs ou réglementaires. Son but est de permettre une application opérationnelle des textes : l'analyse systématique des exigences doit permettre de les appliquer de manière concrète aux spécificités d'une structure.

Cette analyse est mise en oeuvre en appréhendant des composantes homogènes comme les articles d'une norme. Un code couleur des mots est ensuite appliqué pour mettre en avant les éléments d'une phrase appartenant aux quatre catégories suivantes :

- une exigence ou un document obligatoire est indiqué en **rouge**, les exigences se reconnaissent d'ailleurs souvent à l'utilisation du verbe « devoir » ;
- une action correspondant à une exigence est mise en **vert** ;
- l'élément principal concerné par l'exigence ou l'action comme les acteurs ou les documents sont indiqués en **bleu** ;
- les éléments conditionnels, souvent préfacés par « si applicable », sont en **violet**.

Un exemple de l'application de cette méthode sur l'article 5 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3] est présenté dans le tableau 1.

Textes	Documents associés
<p>Le responsable du lieu de recherches s'assure de la mise en place et de la révision régulière de procédures opératoires standardisées datées et signées relatives, notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> — à la maintenance et aux tests des équipements dédiés aux cas d'urgences, au contrôle régulier des médicaments et dispositifs médicaux constituant les malles de réanimation et chariots d'urgence ; — à la gestion de l'urgence médicale sur le lieu de recherches comprenant la prise en charge des personnes participant aux recherches et les modalités de liaison entre le lieu de recherches et la structure assurant le transport médicalisé d'urgence ainsi que le service de soins d'urgence ; — à la programmation des simulations d'alerte, régulières et documentées. 	3 procédures

TABLE 1 – Exemple d'analyse normative opérationnelle appliquée à l'article 5 de l'arrêté 29 septembre 2010 [3], la colonne de droite correspond à une liste exhaustive des documents – procédures, enregistrements, etc – qui sont explicitement demandés par les exigences

3.3 Missions

3.3.1 Etablissement de la cartographie des processus

La première étape nécessaire à la réalisation de mes missions était la familiarisation avec le contexte et le fonctionnement du laboratoire. A cette fin, j'ai élaboré une cartographie des processus. Cette cartographie s'inscrit également dans la démarche de développement du management de la qualité du laboratoire, en adoptant une approche processus de la qualité au sein de l'établissement.

Afin d'établir cette cartographie, j'ai notamment eu accès aux documents liés à l'organisation et au fonctionnement du laboratoire – l'organigramme, le règlement intérieur, les différentes procédures, etc. Cela m'a permis de me familiariser de façon formelle avec l'organisation et le fonctionnement de l'organisme. J'ai également pu échanger avec de nombreux acteurs des différents processus – l'assistante de prévention, la responsable hygiène et sécurité, etc. Cela m'a permis de comprendre l'organisation et le fonctionnement

sur le terrain ainsi que le rôle, les responsabilités et les interactions entre les acteurs du laboratoire. Par la réalisation en parallèle d'un stage de recherche scientifique – stage TN10 dans le cadre de ma formation ingénieur – j'ai également pu appréhender le fonctionnement du laboratoire de l'intérieur d'un des processus, celui de la recherche scientifique. Cela m'a offert un autre point de vue sur l'organisation et les interactions entre les acteurs perçues par une partie des membres du laboratoire.

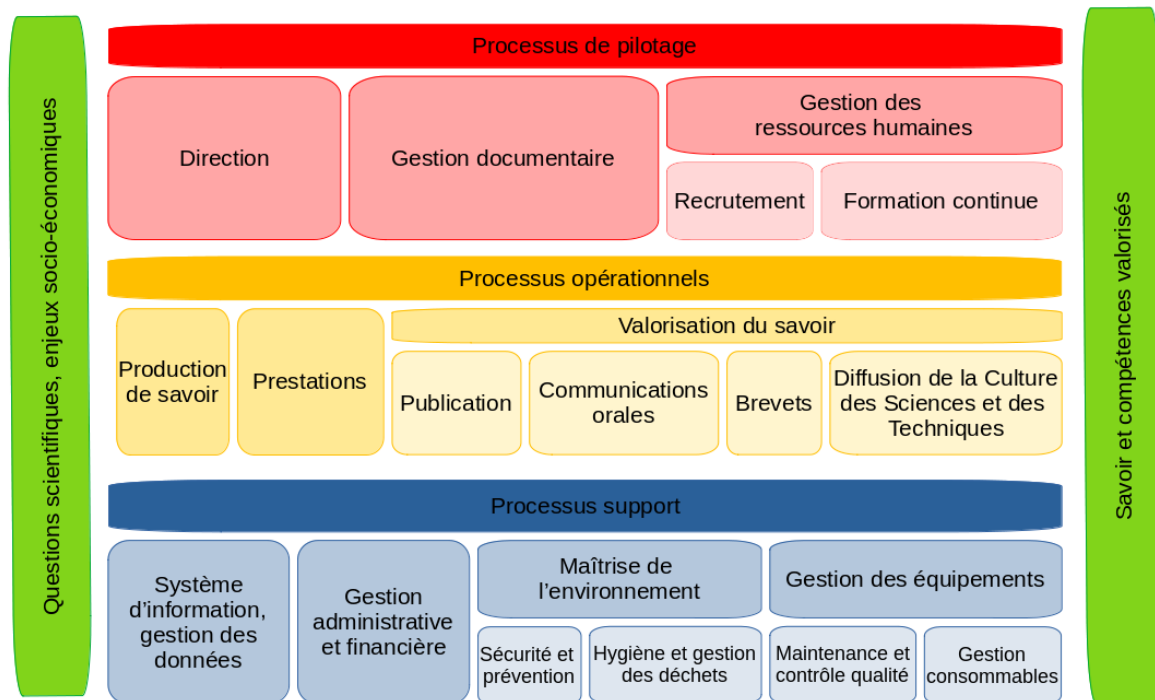


FIGURE 1 – Cartographie des processus du laboratoire

L'organisation du laboratoire ne suivant actuellement pas une approche processus, il fallait déterminer l'équivalent des pilotes de chaque processus, c'est-à-dire identifier les responsabilités des différents acteurs au sein des processus tels qu'identifiés dans la cartographie. Le laboratoire ne disposant par exemple pas d'ingénieur qualité ou de personne dédiée de manière centralisée au management de la qualité ou aux activités réglementaires, législatives et normatives, celles-ci sont réalisées par processus par la personne compétente. Par exemple, la chargée de la sécurité des systèmes d'information réalise la veille normative, législative et réglementaire relative à la gestion des données au sein du laboratoire. De la même manière, le processus d'amélioration continue n'étant actuellement pas développé comme un processus en tant que tel, il est l'affaire des personnes responsables du pilotage de chaque processus ainsi qu'une responsabilité de la direction.

3.3.2 Veille législative et réglementaire

La deuxième étape nécessaire à l'atteinte des objectifs de mon stage était l'appréhension du contexte législatif et réglementaire du laboratoire concernant son activité de

recherche impliquant la personne humaine. Cette veille permet de définir le référentiel, c'est-à-dire l'ensemble des textes applicables à ce processus de la structure et donc d'identifier les exigences qui s'appliquent à cette activité du laboratoire. L'étape précédente de compréhension de l'organisation et du fonctionnement du laboratoire était donc primordiale pour réaliser cette veille.

Pour mener cette veille, les sources d'informations les plus utilisées ont été la base de données officielle du gouvernement français des textes législatifs et réglementaires Légifrance ainsi que les sites des ARS notamment celle des Pays de la Loire qui fournissent une liste exhaustive des différents référentiels applicables aux LRPH.

La liste ainsi établie des référentiels applicables à l'activité de recherche sur la personne humaine du laboratoire est la suivante :

- Code de la santé publique [2], plus précisément les articles L. 1121-1 à L. 1121-16 et R. 1121-11 à R. 1121-16 ;
- Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique (modifié mai 2011) [3] ;
- Arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R. 1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique [4] ;
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique [5] ;
- 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 [6] ;
- Circulaire n° DGS/PP1/2016/61 du 1er mars 2016 relative aux déclarations des faits nouveaux et des évènements indésirables graves survenant au cours des essais cliniques [7] ;
- Règlement général sur la protection des données [8] ;
- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine [9].

Une fois cette base de données des différents textes établie, il fallait également l'analyser et l'organiser afin de comprendre comment s'articulent et s'appliquent les exigences de chacun de ces textes au vu du contexte du laboratoire. Dans le cadre d'un LRPH, le Code de la santé publique [2] est le référentiel central. D'autres textes permettent ensuite

de préciser le cadre légal des LRPH. Tout d'abord, les deux arrêtés du 12 avril 2018 [5] [6] définissent plus précisément le type de recherches concernées par les exigences du CSP. L'arrêté du 29 septembre 2010 [3] précise les exigences relatives aux locaux et aux ressources humaines. L'arrêté du 12 mai 2009 [4] définit le contenu du dossier de demande d'autorisation de LRPH. La circulaire n° DGS/PP1/2016/61 [7] a été rédigée suite à un accident grave survenu au cours d'un essai clinique dans un centre à Rennes qui a mené à la mort d'un participant [10]. La circulaire a ainsi pour but de rappeler la législation associée à la déclaration d'événements indésirables graves qui doit se faire dans les plus brefs délais par le promoteur de l'étude auprès du Comité de protection des personnes ou CPP et de l'ANSM. Le Règlement général sur la protection des données ou RGPD [8] est également un règlement applicable aux activités du laboratoire et fixe les exigences relatives à la gestion des données produites dans le cadre des recherches du laboratoire. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, dite loi « Jardé », [9] fournit quant à elle un cadre juridique unique à toute recherche sur l'être humain. Elle différencie cependant les recherches mentionnées au 1°, 2° et 3° de l'article L1121-1 du CSP en fonction du niveau d'intervention sur la personne se prêtant à la recherche. Par exemple, les recherches mentionnées au 1° sont les seules études soumises à l'autorité de l'ANSM – l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

L'arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain [11] et la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain [12] sont des référentiels applicables aux LRPH en fonction de leurs activités. De la même manière, le règlement européen UE n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [13] et l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine [14] prise afin d'adapter la législation française relative aux recherches impliquant la personne humaine suivant ce règlement sont applicables aux essais cliniques – et donc les lieux qui les pratiquent – portant sur des médicaments mentionnés au 1° de l'article L1121-1 du CSP. Le laboratoire ne menant pas de recherches sur des médicaments, ces référentiels ne sont cependant pas applicables.

Tout ce travail sur le contexte réglementaire et législatif a donc permis d'établir une liste des référentiels applicables au laboratoire et quels types d'exigences ces textes fournissent. Cette base de données organisée peut alors être consultée afin de déterminer et d'analyser toutes les exigences applicables au laboratoire. Cela permet de réaliser l'étape suivante de mise en conformité réglementaire du laboratoire ainsi que du développement du management de la qualité.

3.3.3 Mise en conformité réglementaire et développement du management de la qualité

Après l'établissement de la cartographie des processus qui a permis de conceptualiser le fonctionnement du laboratoire et la réalisation d'une veille réglementaire et législative, il a fallu réaliser la mise en conformité du laboratoire vis-à-vis des exigences applicables identifiées. Cela correspond à la mise en place de mesures concrètes, par exemple la mise à jour des documents internes du laboratoire comme les procédures. Cette mise en conformité réglementaire a été réalisée en parallèle avec le développement du management de la qualité du laboratoire afin de mettre en place les meilleurs outils pour garantir la conformité aux exigences ainsi que de s'inscrire dans une démarche robuste d'amélioration continue.

A partir de la base de données des référentiels applicables préalablement déterminée, les exigences sont extraites par une analyse des textes, notamment une analyse normative opérationnelle telle que définie dans la partie 3.2. A partir des exigences identifiées, il faut déterminer si les actions et documents actuellement mis en place au sein du laboratoire sont suffisants et actualisés pour répondre à ces exigences et ainsi déterminer si des actions correctives doivent être mises en place.

L'analyse de la conformité du laboratoire aux exigences comprenait un autre élément d'entrée important : les retours de l'ARS sur les deux derniers dossiers de demande d'autorisation de LRPH du laboratoire – le dossier de 2010 et le dossier de 2015. Ces retours faits par l'ARS suite à leur étude des dossiers contiennent également le rapport de visite du pharmacien et du médecin inspecteurs. Ils mettent en avant les points faibles et les points forts du laboratoire vis-à-vis des exigences réglementaires et cela offre des éléments de réflexion quant à l'amélioration continue du laboratoire. Par exemple, dans le dossier de 2015 le point négatif soulevé est le manque de développement dans les protocoles de la prise en charge des populations spécifiques – mineurs, âgés, pathologiques – en lien avec les praticiens du CHU de Nantes. C'est donc un aspect qui a particulièrement été pris en compte lors de l'élaboration des nouvelles procédures. De l'autre côté, trois points forts ont été notés. Tout d'abord, la différenciation de la surveillance des différents types de population de volontaires. Ensuite l'adaptation du chariot d'urgence aux protocoles et aux populations testées. Enfin, l'établissement d'une convention avec le SAMU 44. Ce sont des points qui ont continué à être mis en oeuvre pour maintenir cette qualité des activités du laboratoire.

Les décisions de mettre en place des actions correctives étaient prises en lien entre les personnes responsables des processus concernés – le responsable hygiène et sécurité de

l'UFR STAPS, la responsable hygiène et sécurité du laboratoire, l'assistante de prévention, la chargée de la sécurité des systèmes d'information, etc – et Mr Jubeau et moi-même qui menaient les missions de veille et d'analyse législative et réglementaire. Il y avait en amont de chaque réunion et chaque communication écrite ou orale avec ces responsables au sein des processus un travail afin de synthétiser et de vulgariser les exigences et les informations pertinentes. Cela permettait de rendre compréhensibles ces exigences aux personnes développant et mettant en place sur le terrain les plans d'actions correctives.

La principale forme d'action corrective entreprise a été la modification des procédures existantes et la rédaction d'une nouvelle procédure. Le laboratoire dispose ainsi actuellement de huit procédures :

- Accès, de circulation et d'accueil des personnes ;
- Entretien et d'hygiène des locaux, élimination des déchets ;
- Gestion des équipements ;
- Gestion documentaire ;
- Gestion de situations d'urgence ;
- Maintenance du chariot d'urgence ;
- Recueil, de protection, de conservation et d'archivage des données ;
- Suivi des personnes en ambulatoire.

La rédaction d'une nouvelle procédure de gestion documentaire a été la première étape avant de réaliser la mise à jour des autres procédures et documents internes du laboratoire. Avec cette nouvelle procédure, un nouveau modèle pour les documents du laboratoire a été mis en place. Ce modèle assure la présence sur chaque document des métadonnées et informations importantes – basées notamment sur les éléments de la norme ISO15189 [15] relatifs à la maîtrise des documents :

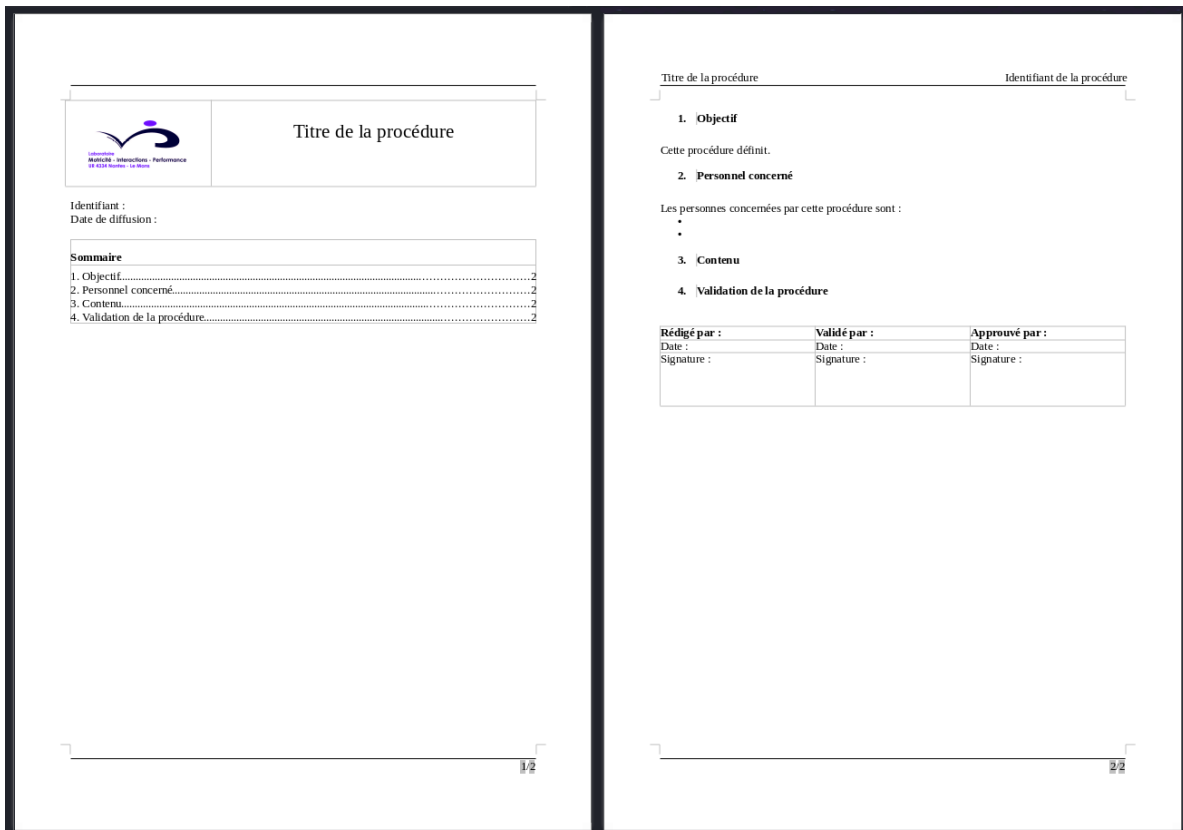
- titre ;
- identifiant unique pour chaque document ;
- date de diffusion du document ;
- pagination ;
- autorité responsable de la rédaction, la validation et l'approbation ;
- sommaire ;
- objectifs et personnes concernées par le document.

Un système de création des identifiants uniques des documents a donc également dû être mis en place. Les identifiants sont donc composés de 5 caractères :

$$XY - VZ$$

avec X la lettre représentant le type de document – P pour une procédure, F pour un formulaire, etc – Y le chiffre correspondant à la procédure et Z le numéro associé à la version du document.

Le modèle élaboré est présenté en figure 2.



The figure displays a two-page document template for procedures. The left page (1/2) features the laboratory logo, a title field, identification and diffusion date fields, and a table of contents. The right page (2/2) contains the main content sections: 1. Objectif, 2. Personnel concerné, 3. Contenu, and 4. Validation de la procédure. It also includes signature and date fields for the author, validator, and approver.

FIGURE 2 – Document type pour les procédures

Les autres procédures existantes n’avaient pas été mises à jour depuis le changement de locaux du laboratoire en 2020. Les procédures ont donc tout d’abord dues être adaptées aux spécificités des nouveaux locaux. Les spécificités de l’accès aux personnes à mobilité réduites décrites dans la procédure « Accès, de circulation et d’accueil des personnes » ont par exemple dues être explicitées vis-à-vis des nouveaux locaux. La procédure de « Suivi des personnes en ambulatoire » a été réécrite en prenant en compte les retours sur les dossiers précédents soumis à l’ARS en précisant de manière explicite la différence entre le suivi des différentes populations pouvant se prêter aux recherches au sein du laboratoire – personnes âgées, mineurs, etc.

La gestion des déchets d’activités de soins à risques infectieux et assimilés – ou DASRI – a également été ajoutée à la procédure « Entretien et d’hygiène des locaux, élimination des déchets » dû à la réalisation de nouvelles études impliquant l’utilisation d’autotests

sérologiques. Cette gestion a été organisée avec le soutien du service logistique du Pôle Santé de Nantes Université qui fournit les contenants appropriés – boîtes pour déchets perforants et sacs pour déchets non perforants – et en gère la collecte une fois pleins à la demande du laboratoire. La procédure « Gestion des équipements » et la liste exhaustive des équipements dont les dispositifs médicaux ont été adaptées aux équipements actuellement présents au laboratoire.

Une nouvelle trousse de matériel d'urgence a également été achetée par la nouvelle assistante de prévention du laboratoire qui venait également de suivre une formation de sauveteuse secouriste du travail. Le contenu et la localisation de cette trousse ont été indiqués dans la procédure « Gestion de situations d'urgence ». Le défibrillateur automatique externe du laboratoire – DAE – du laboratoire a également été désinstallé car il n'était pas compris dans le parc d'équipements de l'UFR STAPS de Nantes Université et sa maintenance posait donc problème. A présent, le seul DAE dans les locaux du laboratoire se trouve au rez-de-chaussée et est associé au parc d'équipements de l'université ce qui permet la maintenance annuelle par la société constructeur. Ce changement a également été précisé dans la procédure « Gestion de situations d'urgence » ainsi que dans la procédure « Maintenance du chariot d'urgence ». La nomination d'une nouvelle assistante de prévention et la formation d'une nouvelle sauveteuse secouriste du travail – précédemment évoquées – ont également amené à la redéfinition de la conduite à tenir en cas de situations d'urgence détaillée dans la procédure « Gestion de situations d'urgence » en se référant aux formations suivies par cette personne.

Ces procédures seront diffusées via les canaux appropriés. Toutes les procédures seront ainsi disponibles au format numérique sur le cloud du laboratoire, accessibles à tous mais protégées contre les modifications non autorisées selon la procédure de gestion documentaire.

J'ai également participé à la rédaction d'autres documents relatifs au fonctionnement du laboratoire. Tout d'abord, un document-type de contrat de collaboration scientifique qui respecte ainsi les nouvelles exigences de la procédure de gestion documentaire. Le registre des traitements informatiques et liberté est un document-type à remplir avant la réalisation d'une étude qui ne nécessite pas la manipulation de données sensibles. Ce document est à envoyer à la correspondante informatique et libertés du laboratoire. J'ai aussi pris part à la rédaction du document « Informations pratiques, techniques et sécuritaires ». Ce document a pour but de définir les rôles et l'identité de différents acteurs importants du fonctionnement du laboratoire : les assistants de prévention, les équipiers de sécurité incendie, les membres des CHSCT des tutelles, les chargés de la sécurité des

systèmes d'information et les référents égalité. Le document détaille également la conduite à tenir pour commander de nouveaux consommables et pour réserver des équipements ou des locaux au sein du laboratoire.

3.3.4 Constitution du dossier

Après la mise en conformité réglementaire du laboratoire, il était possible de commencer à constituer le dossier de demande d'autorisation de LRPH qui a justement pour but de démontrer la conformité du laboratoire aux exigences applicables.

Chaque agence régionale de santé réalise un document-type de demande d'autorisation de LRPH qui a pour but d'explicitier l'ensemble des exigences du CSP et des autres référentiels applicables. Le document-type de l'ARS Pays de la Loire regroupe ces exigences en différentes catégories : personnels, locaux, urgences, matériels, protocoles, pharmacien/pharmacologue et événements indésirables graves. Afin de constituer le dossier de demande d'autorisation de LRPH, il a donc fallu remplir les cases prévues à cette effet et fournir en annexe les documents pertinents afin de démontrer la conformité aux exigences de chacune de ces catégories.

Les premiers éléments à remplir sur le document sont des éléments de présentation de la structure ainsi que de ses activités. Il faut tout d'abord se positionner par rapport à la nécessité de réaliser une demande d'autorisation de LRPH. Il a ainsi été inscrit que le laboratoire réalise des essais en dehors de lieux de soins. Il faut ensuite renseigner la nature des recherches envisagées, qui sont donc relatives à la physiologie et les sciences du comportement pour le laboratoire. Il faut ensuite indiquer si des recherches sont envisagées sur les médicaments ou des produits de santé, par exemple des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – DMDIV – ou des produits sanguins labiles, ce qui n'est pas le cas de l'établissement. Il faut enfin préciser sur quels types de population les recherches peuvent être menées. Dans le cadre du laboratoire, il s'agit de volontaires sains et malades, majeurs et mineurs de plus et moins de quinze ans.

Pour déterminer quels éléments et documents sont à fournir dans le dossier pour répondre aux exigences des référentiels, il est possible de reprendre l'analyse normative opérationnelle et cette fois-ci indiquer dans la colonne « Documents associés » les documents existants au sein du laboratoire qui répondent à l'exigence concernée. Un exemple de cette démarche avec l'article 5 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3], déjà présenté dans le tableau 1, est repris dans le tableau 2.

Textes	Documents associés
<p>Le responsable du lieu de recherches s'assure de la mise en place et de la révision régulière de procédures opératoires standardisées datées et signées relatives, notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> — à la maintenance et aux tests des équipements dédiés aux cas d'urgences, au contrôle régulier des médicaments et dispositifs médicaux constituant les malles de réanimation et chariots d'urgence ; — à la gestion de l'urgence médicale sur le lieu de recherches comprenant la prise en charge des personnes participant aux recherches et les modalités de liaison entre le lieu de recherches et la structure assurant le transport médicalisé d'urgence ainsi que le service de soins d'urgence ; — à la programmation des simulations d'alerte, régulières et documentées. 	<ul style="list-style-type: none"> — Procédure « Gestion de situations d'urgence » ; — Procédure « Maintenance du chariot d'urgence » ; — Procédure de simulation d'évacuation de Nantes Université.

TABLE 2 – Exemple d'analyse normative opérationnelle appliquée à l'article 5 de l'arrêté 29 septembre 2010 dans le but de constituer le dossier

Personnels

Le dossier doit contenir une description quantitative et qualitative du personnel contenant notamment le secrétariat et les personnes susceptibles de participer aux recherches dans le laboratoire. Pour cela, l'organigramme du laboratoire a été inclus dans le dossier. Le personnel impliqué dans la recherche doit également posséder les compétences nécessaires à l'exercice de ses fonctions. Le curriculum vitae du responsable du LRPH et des principaux investigateurs ont été inclus afin de démontrer leurs compétences en recherche. Un CV-type – présenté en figure 3 – a été élaboré pour plus de facilité pour les investigateurs ainsi que pour homogénéiser les réponses et assurer la présence de toutes les informations importantes.

Prénom NOM
Statut
 Laboratoire « Motricité, Interactions, Performance » (UR 4334)
 Nantes Université
 Né le ...
 E-mail : ...

1. Thématiques de recherche
 • ...
 • ...
Outils mobilisés : ...

2. Formation
 Date, Titre de la formation/diplôme, Lieu
 Description

3. Liste de publications scientifiques récentes (deux dernières années)
 ...

4. Activité d'encadrement en cours
 Date de début – date de fin
 Type d'encadrement
 Description

5. Activité d'expertise scientifique
 • ...
 • ...

FIGURE 3 – CV-type pour les investigateurs

Les investigateurs et leurs collaborateurs – qui réalisent donc les activités de recherche – doivent également être formés à la surveillance des personnes prenant part aux recherches et doivent donc disposer d'une formation aux gestes de premiers secours. Des enregistrements relatifs aux formations pourraient ainsi être fournis pour démontrer la conformité à cette exigence. En revanche dans le cadre du laboratoire, la dernière formation du personnel impliqué dans la recherche aux gestes de premiers secours a été réalisée en 2015. Une formation afin de maintenir les compétences en premiers secours du personnel est ainsi prévue, mais elle ne sera suivie qu'après la date de soumission prévue du dossier. Dans ce cadre, le responsable du LRPH a rédigé un engagement à faire suivre les formations nécessaires au personnel habilité à mener des recherches.

Les autres services impliqués dans la recherche doivent être informés préalablement à la mise en oeuvre de chaque étude et peuvent ainsi participer si nécessaire à l'élaboration de procédures opératoires spécifiques. Dans le cadre du laboratoire, une convention a été établie avec le SAMU 44. Cette convention prévoit notamment le transport et la prise en charge d'urgences médicales. La convention stipule l'obligation du LRPH d'informer le service de la mise en oeuvre d'une étude, avec ses dates de réalisation et une brève description du protocole expérimental afin de prévoir d'éventuelles procédures pour adapter la prise en charge. Cette obligation est également rappelée dans la lettre d'engagement du

responsable du LRPH. Pour assurer la mise en oeuvre sur le terrain de cette obligation, la procédure « Gestion de situations d'urgence » rappelle le processus à suivre pour répondre à cette obligation, les délais à respecter, les personnes du service d'urgences à contacter, etc. La convention, la procédure mentionnée et la lettre d'engagement sont donc mises en annexe du dossier.

Le LRPH doit également démontrer la présence et la disponibilité des personnels médicaux et paramédicaux nécessaires au déroulement des protocoles de recherche et à l'assurance de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Dans le cadre du laboratoire, un personnel médical n'est pas nécessaire pour le suivi de tous les protocoles dû aux populations étudiées et au type de recherches menées. Dans le cadre de populations présentant des pathologies ou dans le cadre de recherches présentant des risques, les protocoles sont réalisés en partenariat avec des médecins du CHU de Nantes et dans les locaux du CHU. Il y a donc dans ce cas une présence et une disponibilité permanente de personnels médicaux et paramédicaux lors des recherches. Ces informations sont détaillées dans la procédure « Suivi des personnes en ambulatoire » et dans le document-type fourni par l'ARS afin d'explicitier le contexte du laboratoire.

Une personne participant aux recherches du LRPH en ambulatoire doit également être capable de contacter un interlocuteur compétent capable de lui expliquer la conduite à tenir en cas d'événements indésirables liés à la recherche – dont urgences médicales. Dans le cadre du laboratoire, les personnes en charge d'un protocole de recherche fournissent le contact des personnes compétentes dans les documents fournis au début de l'étude aux sujets. Cela est précisé dans les procédures « Gestion de situations d'urgence » et « Suivi des personnes en ambulatoire ».

Locaux

La conception, l'agencement et les équipements des locaux du LRPH doivent permettre de répondre aux exigences de qualité et de sécurité de recherche sur la personne humaine, notamment en permettant une évacuation efficiente de personnes en cas d'urgences médicales. Pour démontrer la conformité à cette exigence, des plans de masse et côté des locaux sont fournis dans le dossier. Quand applicable, le dossier doit comprendre une description détaillée des locaux dédiés à l'hôtellerie, au stockage de médicaments, etc. Ces exigences ne sont pas applicables au laboratoire. Une description précise des activités du laboratoire dans le document type permet d'expliquer l'inadéquation de ces exigences à l'établissement.

Urgences

Un LRPH est requis de posséder les équipements nécessaires à la prise en charge d'une urgence. Le laboratoire dispose de sonnettes d'alarme ainsi que de téléphones fixes dans les bureaux afin de signaler une alarme et de pouvoir communiquer et alerter en cas d'urgences. Le laboratoire dispose également d'une trousse de secours et d'un DAE. L'emplacement et le contenu de cette malette sont explicités dans la procédure « Gestion de situations d'urgence » incluse dans le dossier.

Le LRPH doit également assurer une surveillance adaptée des personnes se prêtant à la recherche et doit si besoin permettre la pratique de soins d'urgences et un transfert immédiat dans un service de soins approprié. Le respect de cette exigence est démontré dans les procédures « Gestion de situations d'urgence » et « Suivi de personnes en ambulatoire » ainsi que via la convention passée avec le SAMU 44.

Matériels

Les dispositifs médicaux et autres matériels d'un LRPH doivent faire l'objet d'une maintenance et de contrôles réguliers de leur qualité et leurs performances. Le dossier contient ainsi une liste exhaustive des équipements du laboratoire – dont les dispositifs médicaux – avec leur emplacement au sein du laboratoire et si ceux-ci peuvent être déplacés. Les certificats CE des dispositifs médicaux et les contrats de maintenance des dispositifs en faisant l'objet – au nombre de cinq – sont intégrés au dossier.

Au travers des plans et des différentes procédures du laboratoire, une description précise des éléments suivant est intégrée : matériel destiné à assurer la sécurité des personnes dont les équipements de détection et de lutte contre l'incendie et permettant la continuité électrique, les équipements permettant le recueil, la conservation, la protection et l'archivage des données, les installations permettant l'accessibilité aux personnes handicapées et les systèmes de chauffage et de rafraîchissement des locaux.

Les points 1, 4, 5, 8, et 13 de l'article 3 de l'arrêté du 12 mai 2009 [4] – qui concernent par exemple les éléments concernant le matériel associé au stockage et à la préparation de la nourriture – ne sont pas applicables au laboratoire. Une description des raisons est intégrée au dossier.

Protocoles

Le dossier doit démontrer l'établissement de conventions de collaboration entre le responsable du LRPH et une structure de transport médicalisé d'urgence et un service de soins d'urgence à proximité du LRPH. Dans le cadre du laboratoire, une convention à

été réalisée avec le SAMU 44 et permet d'assurer le respect des exigences de sécurité. Le laboratoire ne dispose pas de convention de collaboration avec un médecin compétent en médecine d'urgence comme mentionné dans l'article 3 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3] car en fonction des risques prévisibles des recherches, les protocoles de recherche peuvent être réalisés dans les locaux du CHU de Nantes en présence de médecins possédant les compétences appropriées. Cela est précisé dans le document-type de l'ARS.

Les termes de la convention passée avec le SAMU permettent de s'assurer que le service de soins d'urgence est informé – conformément aux exigences – des éléments pertinents et des dates prévues préalablement à la mise en place de chaque protocole de recherche dont les risques le nécessitent. Les modalités d'information du service de soins d'urgence sont précisées dans la procédure « Gestion de situations d'urgence ».

Conformément à l'article 5 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3], le dossier doit comprendre la preuve de la mise en place et de la révision régulière de procédures relatives à la maintenance et au contrôle des équipements dédiés aux cas d'urgences, à la gestion de l'urgence médicale dans le LRPH et la programmation de simulations d'alerte. Le dossier contient ainsi les procédures « Gestion documentaire » qui précise le procédé d'élaboration et de révision des documents du laboratoire dont les procédures, « Maintenance du chariot d'urgence », « Gestion de situations d'urgence » et la convention passée avec le SAMU.

L'article 6 de l'arrêté du 12 mai 2009 [4] stipule que le dossier doit comprendre une description des procédures de fonctionnement applicables dans le laboratoire, et notamment relatives à :

- Recueil, protection, conservation et archivage des données ;
- Elimination des déchets
- Obligation de maintenance et contrôle de la qualité des équipements, dont les dispositifs médicaux ;
- Nécessité éventuelle de stérilisation, de désinfection ou de nettoyage des dispositifs médicaux et conditions de réutilisation des dispositifs médicaux ;
- Gestion de l'urgence ;
- Prévention des infections nosocomiales ;
- Contrôle d'accès et de circulation des personnes ;
- Sécurisation de l'accueil éventuel de mineurs ;
- Procédure de suivi des patients en ambulatoire.

L'ensemble de ces procédures de fonctionnement sont décrites dans les huit procédures du laboratoire précédemment présentées et la convention passée avec le SAMU. Le labo-

ratoire ne dispose pas de procédures relatives au contrôle de la qualité des DMDIV car dû à ses activités, le laboratoire ne possède pas de tel équipement.

Le laboratoire doit également démontrer la mise en place d'un système d'assurance de la qualité. Le laboratoire n'est pas certifié vis-à-vis de son système qualité – par exemple via la norme ISO9001 [1]. En revanche, son engagement de qualité est réflété dans le règlement intérieur ainsi que toutes les procédures et autres documents illustrant son fonctionnement.

Pharmacien/pharmacologue

Le laboratoire ne pratiquant pas de recherches impliquant l'utilisation de produits de santé définis dans l'article L.5121-1 du Code de la santé publique [2], l'ensemble des exigences relatives à la présence d'un pharmacien et/ou pharmacologue ne sont donc pas applicables. Une description précise des activités de recherche du laboratoire incluse dans le dossier de demande d'autorisation permet de démontrer cela.

Evénements indésirables graves

Conformément à l'article 4 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3], les procédures « Suivi des personnes en ambulatoire », « Gestion de situations d'urgence » et la convention établie avec le SAMU établissent les modalités de surveillance et d'éventuelle prise en charge en cas d'événements indésirables des personnes se prêtant à la recherche et de la composition du chariot d'urgence relativement à la recherche menée.

Les procédures « Recueil, protection, conservation et archivage des données » et « Suivi des personnes en ambulatoire » permettent de démontrer la conformité aux exigences de l'article 5 de l'arrêté du 29 septembre 2010 [3] concernant la mise en place et la révision de procédures relatives aux modalités d'accès au fichier national des personnes et de surveillance des personnes se prêtant à la recherche ainsi que le nombre de personnes pouvant être prises en charge simultanément dans une recherche.

3.4 Résultats escomptés et obtenus

L'objectif premier de ce stage était l'établissement du dossier de demande d'autorisation de LRPH à envoyer à l'ARS Pays de la Loire. A la date du 27 juin 2023 c'est-à-dire au rendu de ce mémoire, le dossier n'est pas intégralement constitué et prêt à être envoyé. En revanche, mon stage ne se terminant que le 21 juillet, il reste plusieurs semaines de travail qui permettront de s'approcher au maximum de l'objectif défini.

La veille réglementaire et législative a été menée avec succès et a ainsi permis d'établir le contexte législatif et réglementaire du laboratoire. Une mise en conformité de l'établissement a ainsi pu être menée en établissant et mettant en place des plans d'actions correctives avec les acteurs responsables de chaque processus. Dans ce cadre, les sept procédures existantes du laboratoire ont été mises à jour afin de répondre aux exigences applicables. Une nouvelle procédure de gestion documentaire a également été rédigée, dictant l'élaboration des nouvelles versions des procédures et des nouveaux documents internes au laboratoire. La rédaction de cette nouvelle procédure de gestion documentaire est aussi une étape importante de la mise en place d'un système de management de la qualité plus rigoureux. Elle garantit effectivement l'existence de documents homogènes et complets et définit leur cycle de vie – rédaction, diffusion, destruction. Dans la démarche de développement du système de management de la qualité du laboratoire, l'élaboration de la cartographie des processus entame une transition dans la représentation et l'organisation du fonctionnement du laboratoire vers une approche processus. Cette approche est constitutive de la construction actuelle des systèmes de management de la qualité, représentée notamment dans des référentiels de base comme la norme ISO9001 [1].

La mise en place du nouveau règlement intérieur du laboratoire s'est également traduit par la rédaction du document « Informations pratiques, techniques et sécuritaires ». La nouvelle procédure de gestion documentaire a également poussé à la réécriture du document-type de contrat de collaboration scientifique et du registre des traitements informatiques et liberté.

3.5 Retour critique

L'établissement du dossier de demande d'autorisation de LRPH était un projet conséquent à mener en vingt-quatre semaines sachant que cette tâche était menée par deux personnes dont ce n'était pas la seule activité – Mr Jubeau menant une activité de recherche et d'enseignement et moi-même réalisant un stage de recherche en parallèle. Le dossier de demande d'autorisation n'est ainsi à ce jour pas finalisé. Cependant, le travail mené pour et parallèlement à sa constitution ont permis une mise en conformité réglementaire du laboratoire ainsi que le développement de son système de management de la qualité.

Un défi important de ce stage a été la difficulté de communiquer avec l'ARS Pays de la Loire. En effet, l'organisation de la direction de l'offre de santé et en faveur de l'autonomie est telle que nous ne pouvions échanger qu'avec du personnel administratif qui n'était pas à même de répondre à nos questions. Nous n'avons donc pas pu correspondre avec les personnes compétentes – notamment les médecins inspecteurs – qui auraient pu nous

accompagner dans nos démarches. Cette contrainte a une répercussion d'autant plus importante au vu de la nature du laboratoire. C'est effectivement un établissement de taille plus modeste que d'autres structures qui peuvent réaliser la même démarche de demande d'autorisation de LRPH comme le CHU de Nantes. Le contexte particulier du laboratoire nécessite également une application particulière des exigences applicables aux LRPH et il aurait dans ce cadre été intéressant d'avoir un accompagnement individuel. Une autre difficulté importante à noter a été la nécessité de communiquer et de travailler avec de nombreux acteurs afin de mener à bien mes missions. Cela se répercutait notamment sur l'avancement temporel du projet, car nous possédions des emplois du temps qui n'étaient pas toujours compatibles et qui nécessitaient ainsi de repousser certaines étapes des deux projets du stage.

Puisque mon stage n'est pas terminé à la rédaction de ce mémoire, des suites sont envisagées pour le mois de travail restant. Tout d'abord, la constitution du dossier doit être poursuivie dans le but d'être terminée. Il manque notamment au dossier certains documents qui sont déjà identifiés mais qui ne sont pas actuellement dans notre possession comme la procédure de simulation d'évacuation en cas d'urgences de Nantes Université, qui réalise ces exercices de simulation au sein du laboratoire. Les nouvelles procédures établies devront également être diffusées sur le cloud du laboratoire. Une communication orale dans le cadre des réunions hebdomadaires du laboratoire est également prévue afin de présenter les nouvelles procédures et de pouvoir ainsi réaliser une véritable sensibilisation aux enjeux de ces documents et d'inscrire la démarche réglementaire et la dynamique qualité dans une application terrain réaliste.

Afin de faciliter des actions comme l'élaboration du dossier de demande d'autorisation de LRPH mais aussi l'organisation en interne du laboratoire ou la communication avec des partenaires externes, il serait intéressant de poursuivre l'implémentation du système de management de la qualité du laboratoire. L'élaboration d'une cartographie des processus permet d'orienter cette politique dans une approche processus, en accord avec les grands référentiels normatifs du domaine de la qualité. La rédaction d'un manuel qualité et la certification du laboratoire notamment via la norme ISO9001 sont des objectifs envisageables dans le cadre d'une volonté de mener des activités de recherche et d'enseignement respectant des exigences normatives de qualité. L'approche processus de l'organisation du laboratoire pourra également être développée via la rédaction de fiches processus associées à chaque processus identifié dans la cartographie de processus. Ces fiches pourront détailler les éléments d'entrée et de sortie ainsi que les activités associées, mais aussi les acteurs et leurs responsabilités au sein de chaque processus.

Par définition, l'application d'une norme est une démarche volontaire de la part d'une structure. L'activité de veille normative n'était donc pas comprise dans les missions de veille réalisées lors de ce stage. Cependant, certaines normes sont envisageables vis-à-vis des activités du laboratoire. Il serait ainsi intéressant de mener également une veille normative au sein du laboratoire. Au delà d'une potentielle certification selon des normes pertinentes aux activités et aux ambitions du laboratoire, les normes peuvent fournir des outils et des méthodes intéressants à mobiliser pour répondre aux exigences réglementaires et législatives mais aussi pour permettre le meilleur fonctionnement du laboratoire possible.

Cette potentielle veille normative mais également les activités de veille législative et réglementaire du laboratoire bénéficieraient d'être considérées comme un processus à part entière, centralisé et documenté. En effet, les démarches de mise en conformité réglementaire menées lors de ce stage ont été motivées par la réalisation du dossier de demande d'autorisation de LRPH. En mettant en place un véritable processus de veille, il serait alors possible d'échelonner dans le temps les plans d'actions correctives nécessaires. De plus cela s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue du laboratoire, un pilier du management de la qualité dans une structure.

4 Apports du stage

4.1 Compétences acquises

Ce stage m'a permis d'appréhender le contexte et le fonctionnement d'une structure. Lors de mon précédent stage d'assistant-ingénieur également réalisé dans un laboratoire de recherche public, j'ai eu à m'insérer au sein d'un projet de recherche impliquant de nombreux acteurs – le projet ANR CHORUS. Lors de ce stage, j'ai également été amenée à participer à un projet de recherche – le projet ANR INNOVAN – ce qui a été très enrichissant à travers les contacts avec différents collaborateurs, notamment des liens étroits avec le laboratoire BIOMAPS à Paris. A travers mes missions en affaires réglementaires et en qualité, j'ai également dû m'insérer à d'autres processus au sein du laboratoire que de celui de recherche scientifique. J'ai donc été amenée à analyser le contexte de la structure, notamment ses enjeux, ses problématiques et ses besoins en terme d'affaires réglementaires et de qualité. Le contexte du laboratoire mobilisait ainsi des notions scientifiques mais aussi des dimensions socio-économiques – dont environnementales – liées à la recherche publique et des aspects éthiques associés à la recherche portant sur les êtres humains. Lié à ce contexte particulier, des orientations stratégiques ont dû être adoptées afin de développer adéquatement la politique qualité du laboratoire et de mener à bien les missions réglementaires – la mise en conformité et l'établissement du dossier de demande d'autorisation de LRPH. Pour cela, une identification des processus du laboratoire et les interactions entre les différents acteurs était primordiale.

J'ai également pu appliquer les connaissances théoriques dans le cadre d'un contexte particulier. Cela passait donc par une veille législative et réglementaire et par l'étude des différents référentiels grâce une déclinaison de la méthode de l'analyse normative opérationnelle développée au sein du master. Il fallait ensuite faire preuve de raisonnement critique pour appliquer de manière pertinente les exigences déterminées à la structure dans laquelle j'étais. Le développement de la politique qualité a également été l'objet d'une réflexion collective autour du processus d'amélioration continue au sein du laboratoire, un processus qualité phare.

J'ai également développé des compétences en gestion de projet. J'ai notamment été amenée à travailler avec de nombreux acteurs différents participant au fonctionnement du laboratoire – direction, service hygiène et sécurité, service de prévention, etc. Cela m'a permis de développer des capacités relationnelles et de communication afin de m'adapter à mes interlocuteurs dans un contexte pluridisciplinaire. J'ai également appris à déterminer les interlocuteurs adéquats pour mener à bien mes différentes missions. Dans le cadre de mes missions scientifiques, j'ai également été amenée à présenter mon travail à l'oral en an-

glais, ce qui a participé à développer des compétences de communication dans une langue étrangère. J'ai également acquis de compétences de communication écrite notamment via la rédaction de documents officiels du laboratoire comme différentes procédures. Au delà d'une capacité de travail collectif, le fait d'avoir participé à l'évolution d'un système de management de la qualité en développement m'a demandé d'être force de proposition et autonome.

Ce stage, dans la logique de mon double cursus, m'a également demandé de faire preuve d'organisation. Le travail mené à la fois en recherche scientifique et en affaires réglementaire et qualité m'a demandé de faire preuve d'adaptabilité pour gérer habilement les différentes missions, mais également de rigueur et de logistique pour avancer de façon consistante dans les deux pans de mon stage. Il fallait être capable de définir des priorités et l'usage de rétroplannings m'a beaucoup aidé à définir des périodes temporelles sur lesquelles je pouvais me consacrer pleinement à des tâches précises et définies de l'une ou l'autre partie de mon stage. Les missions de mon stage relatives à la recherche scientifique m'ont également permis de continuer à développer des aptitudes à la veille scientifique et technologique et à la mise en oeuvre de la démarche de recherche et de développement innovant dans le domaine des dispositifs médicaux.

Enfin, je pense que le domaine de la recherche publique, à la fois dans son versant de développement scientifique et dans son versant réglementaire et qualité, a été le contexte parfait pour me permettre de travailler mon aptitude à faire évoluer constamment mes connaissances et mes compétences. Ce domaine cultive la curiosité et l'ouverture d'esprit, et offre de nombreuses opportunités d'apprendre et d'évoluer.

4.2 Compétences à acquérir

Je pense que j'aurais pu bénéficier de l'insertion à un système de management de la qualité et des affaires réglementaires un peu plus développé. J'aurais ainsi pu profiter du retour d'expériences de personnes ayant suivi la même formation afin de compléter ma formation théorique.

Je n'ai également aucune expérience de travail en affaires réglementaires dans le milieu industriel. Le fonctionnement et la structure des entreprises comme les fabricants de dispositifs médicaux sont radicalement différents de ceux d'un laboratoire de recherche public. Il aurait ainsi été intéressant d'appréhender de l'intérieur ces établissements, et de découvrir ainsi d'autres missions, d'autres responsabilités et d'autres types de lien entre les acteurs. Cela m'aurait également permis de travailler sur d'autres processus comme la matério-vigilance, la gestion des ressources humaines ou encore la gestion de budgets ou

de travailler à d'autres objectifs comme l'obtention du marquage CE d'un nouveau dispositif médical. Il aurait également été intéressant de travailler dans une structure comme les organismes notifiés comme le Gmed afin d'obtenir encore une autre vision du monde de la qualité et des affaires réglementaires des dispositifs médicaux.

Je n'ai également pas travaillé directement sur les référentiels liés aux dispositifs médicaux vus lors de la formation Dispositifs médicaux affaires réglementaires – DMAR – – comme le règlement européen 2017/745 [16] ou la norme ISO13485 [17]. Il aurait été intéressant de voir l'application pratique de ces textes dans des entreprises comme des fabricants de dispositifs médicaux.

J'aimerais également pouvoir participer à des communications de sensibilisation autour des démarches qualité et des affaires réglementaires. Je pense qu'un enjeu primordial de ces activités est de se connecter aux autres activités et de se rendre accessibles et transparentes à tous les acteurs d'une structure. Cela permet de faire comprendre les enjeux de ces domaines dans un établissement industriel ou de recherche publique. D'ici la fin de mon stage mais après le rendu de ce mémoire, il est envisagé de réaliser une présentation orale des nouvelles procédures qui ont été rédigées. Ce serait alors l'occasion de développer ces compétences de diffusion et de sensibilisation aux enjeux des affaires réglementaires et de la qualité. Dans ce cadre-là, une double formation en affaires réglementaires et en ingénierie biomédicale ainsi que la réalisation de mon stage dans ces deux domaines à la fois représentent pour moi une richesse. Cela me rend effectivement plus à même d'appréhender la réalité des différents acteurs et donc quels peuvent être leurs besoins et leurs attentes afin d'adapter la communication.

4.3 Liens avec la formation théorique

Le parcours DMAR permet d'appréhender le règlement européen 2017/745 [16] ainsi que les grands référentiels normatifs liés aux dispositifs médicaux et le management de la qualité associée. Les compétences concrètes acquises via des projets sont principalement attenantes à deux versants des affaires réglementaires : la démarche d'un fabricant afin d'obtenir le marquage CE d'un nouveau dispositif médical et la réalisation d'audits du point de vue d'organismes notifiés ou de certification. Cependant, la formation développe également une vision étendue de toutes les échelles du domaine des affaires réglementaires et de la qualité des dispositifs médicaux. Les intervenants de la formation étaient très variés, représentant à la fois des entreprises du secteur privé comme des fabricants de dispositifs médicaux mais aussi des organisations de services publics comme les ARS ou l'ANSM. Cela m'a véritablement permis d'appréhender l'importance de la qualité et des affaires réglementaires chez tous les acteurs du monde varié des dispositifs médicaux.

C'est ce qui m'a poussé à réaliser ce stage dans un laboratoire de recherche public.

Au delà de référentiels précis, le parcours DMAR fournit également les clés pour appréhender soi-même tous les référentiels et donne des compétences de travail en équipe, de gestion de projet et de communication écrite et orale qui ont été primordiales pour mener à bien les missions de mon stage. Ces compétences sont d'ailleurs transversales et elles ont aussi été valorisées dans mon stage de recherche scientifique.

Ce stage et les expériences que j'ai pu en tirer s'inscrivent parfaitement dans le projet professionnel que j'ai souhaité construire au travers de mon double cursus en affaires réglementaires du dispositif médical et en ingénierie biomédicale. Les exigences réglementaires et les dynamiques qualité sont présentes sous différentes formes dans toutes les constituantes du domaine des dispositifs médicaux dont les laboratoires de recherche publique. J'ai trouvé que ce stage était un complément intéressant à la formation théorique du master via l'exploration plus poussée de textes peu abordés comme le CSP. Les exigences relatives à la recherche sur les personnes humaines me semblent particulièrement intéressantes dans l'optique de poursuivre mes études dans la recherche en santé, avec une appétence particulière pour la recherche clinique. Il y a également une volonté croissante du secteur public de la recherche scientifique de développer le management de la qualité dans ses structures. C'est une démarche qui me semble particulièrement pertinente et qui permet de développer des nouvelles méthodes au sein de la recherche, via notamment une approche processus du fonctionnement des laboratoires, une gestion par les risques de ces processus ou encore d'encadrer le processus d'amélioration continue. Tout l'enjeu pour moi est de mettre en place une politique qualité qui s'adapte aux spécificités de la recherche publique, et qui s'adapte donc à la réalité terrain de ses différents acteurs qui n'y sont peut-être pas familiers. La gestion de la qualité doit également être vue comme un outil favorisant les échanges avec les différents collaborateurs notamment industriels, ce qui permet de réaliser des transferts cliniques réussis des technologies de santé développées.

5 Conclusion

L'autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine est une condition nécessaire à l'activité du laboratoire Motricité, Interactions, Performance dans lequel j'ai réalisé ce stage en affaires réglementaires et qualité. Les objectifs de mon stage étaient ainsi de mettre en place le dossier de demande d'autorisation afin de le soumettre à l'agence régionale de santé Pays de la Loire qui est en charge de délivrer cette autorisation. Dans ce cadre, je devais réaliser une veille législative et réglementaire afin de déterminer les différents référentiels applicables à l'établissement. Cela a permis de réaliser une mise en conformité du laboratoire vis-à-vis de ces exigences établies. Des actions ont également été entreprises afin de développer le système de management de la qualité du laboratoire.

Ces différentes missions entreprises ont permis de développer une base de données constituées des textes réglementaires et législatifs applicables à l'activité de recherche sur la personne humaine du laboratoire. Ces textes ont ensuite été analysés grâce à une déclinaison de l'analyse normative opérationnelle afin d'en extraire et d'en traduire les exigences. A partir des exigences déterminées, des plans d'actions correctives ont été mises en place avec les responsables de chaque processus lorsque cela était nécessaire. Cela consistait notamment à la mise à jour des documents internes du laboratoire. La gestion de la qualité a également été développée via la réalisation d'une cartographie des processus du laboratoire qui inscrit la dynamique qualité dans une approche processus. La rédaction d'une procédure sur la gestion documentaire définit le cycle de vies des documents internes du laboratoire. Ce processus de mise en conformité a permis d'établir le dossier de demande d'autorisation qui a pour but de démontrer la conformité du laboratoire aux exigences applicables.

Dans la continuité des cours du parcours DMAR, ce stage m'a permis de développer une vision large de la recherche scientifique via les domaines des affaires réglementaire et de la qualité liés aux dispositifs médicaux. Cette ouverture est une richesse que je souhaite entretenir lors de la réalisation de ma thèse que j'ai l'honneur de réaliser à partir de septembre au laboratoire Motricité, Interactions, Performance. Les compétences que j'ai développées tout au long du master pourront également être valorisées dans la poursuite de mon parcours.

Bibliographie

- [1] « NF EN ISO 9001 : 2015 : Systèmes de management de la qualité Exigences ». International Organization for Standardization (ISO). Septembre 2015.
- [2] Code de la santé publique. [En ligne]. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/2023-06-24/.
- [3] Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique (modifié mai 2011). [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000022932466>.
- [4] Arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R. 1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020782279>.
- [5] Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036805796>.
- [6] 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. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036805820>.
- [7] Circulaire n° DGS/PP1/2016/61 du 1er mars 2016 relative aux déclarations des faits nouveaux et des événements indésirables graves survenant au cours des essais cliniques. [En ligne]. Disponible sur https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0076.pdf.
- [8] Règlement général sur la protection des données. [En ligne]. Disponible sur <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>.
- [9] Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587>.
- [10] Paul Benkimoun. Essai clinique de rennes : un drame en cinq questions. *Le Monde*, 2016. [En ligne]. Disponible sur https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/10/11/essai-clinique-de-rennes-un-drame-en-cinq-questions_5011900_1651302.html.
- [11] Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage

- humain. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024629105>.
- [12] Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256>.
- [13] Règlement européen UE n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. [En ligne]. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>.
- [14] Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. [En ligne]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032719520>.
- [15] « NF EN ISO 15189 : 2012 : Laboratoires de biologie médicale — Exigences concernant la qualité et la compétence ». International Organization for Standardization (ISO). Novembre 2012.
- [16] « Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) ». Avril 2017.
- [17] « NF EN ISO 13485 : 2016 : Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires ». International Organization for Standardization (ISO). Février 2016.