

Ethique et recherche

I . Pratiques de soins et recherche

<u>Pratiques de soins :</u>	<u>Recherche :</u>
<ul style="list-style-type: none"> - mesures standardisées - finalité diagnostique, pronostiques, curative, palliative è toujours le bénéfique du patient singulier, venir au secours d'une personne en souffrance - moyens de diagnostic et de traitement validés 	<ul style="list-style-type: none"> - processus de vérification d'hypothèses - grâce à l'objectivation d'individus - on doit en tirer des connaissances généralisables - finalité thérapeutique qu'en 2^{ème} lieu - pratique parfois clinique qui vise à l'accroissement des connaissances - moyens non validés qui comprennent souvent des risques et des contraintes spécifiques à la recherche

❖ Place centrale de la validation :

- **validation expérimentale chez l'animal** nécessaire mais insuffisante
- simple observation des pratiques cliniques insuffisante pour autoriser une **généralisation**
- validation requiert une **pratique expérimentale** et ses contraintes : *étude prospective, critères d'inclusion, comparaison sophistiquée, souvent double insu, randomisation, standardisation du suivi*
- au delà de la validation, il faut poursuivre le suivi des pratiques de façon à les légitimer

Autres finalités de la recherche :

- soin (ex : traitements anti-cancéreux)
- reconnaissance d'un chercheur/d'une équipe
- avantages financiers pour le chercheur/l'équipe

❖ Intrication soins/recherche :

- validation de l'usage de nouveaux médicaments dans des situations de **risque vital** et **d'efficacité limitée des thérapeutiques classiques**
- techniques passées dans l'usage courant **sans avoir bénéficié d'une approche expérimentale** (ex : FIV, chirurgie de l'obésité)
- **similitudes** : protocolisation, recommandations, info et consentement.
- **Loi Jardé (5/03/2012)** : loi étend son champ d'application

II . Points importants de l'histoire (pas à apprendre)

- ❖ **Hippocrate** (400 av JC) : « primum non nocere »
- ❖ **Jenner** (1776) : inocule la vaccine à un enfant de 8 ans
- ❖ **William Beaumont** (1833) : nécessité expérimentation humaine, information et consentement, responsabilité de l'investigateur, arrêt de l'expérience à la demande
- ❖ **Claude Bernard** : expérimentation humaine après l'expérimentation animale, bénéfique personnel pour le sujet mais « le savant ne tire de règle de conduite que de sa propre conscience »
- ❖ **Slosson** (1895) : « *A human life is nothing compared with a new fact in science ... the aim of science is the advancement oh human knowledge at any sacrifice of human life* »
- ❖ **Prussian directive** (1900) : consentement éclairé, personnel compétent et autorisé, trace écrite des recherches, protection des faibles
- ❖ **Directives allemandes** (1931) : caractère indispensable du consentement informé du malade
- ❖ **Procès de Nuremberg** (1946) : pour juger les responsables des expérimentations nazies dans les camps
⇒ ♥ Le **consentement volontaire** de la personne humaine est absolument nécessaire. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de la **capacité légale totale pour consentir** : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque

élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie, ou d'autres formes de contrainte ou de coercition.

⇒ ♥ Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, **de faire interrompre l'expérience**, s'il estime avoir atteint le **seuil de résistance, physique ou mentale**, au delà duquel il ne peut aller.

❖ **Avis du CCNE (1984)** : « il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles, voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif » → **Recommandations** : obligation d'un pré-requis, la valeur scientifique du projet (*randomisation/double aveugle/TAS*), balance bénéfique/risque acceptable, consentement libre et éclairé, examen du projet par un comité d'éthique

❖ **Loi Huriet-Sérusclat** : la recherche biomédicale ne peut pas être effectuée chez l'humain si :

- elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances
- il n'y a pas d'expérimentation préclinique suffisante
- le risque prévisible encouru est hors de proportion avec les bénéfices escomptés pour les personnes ou avec l'intérêt de la recherche
- elle ne vise pas à étendre les connaissances scientifiques de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition

Définitions importantes :

♥ **Le respect de la personne** : capacité et droits qu'ont tous les individus d'être les arbitres de leurs propres choix et décisions.

♥ **La bienfaisance** : le chercheur assume la responsabilité du bien-être physique, mental et social de la personne participant.

♥ **La justice** : ce principe interdit par exemple de se servir de groupes vulnérables comme participants à des recherches au profit de groupes privilégiés.

III . Information et consentement

L'INFORMATION

★ Pourquoi doit-on informer ?

- respect de la **personne**
- respect des **lois, réglementations, codes** (*code civil, code de déontologie médicale, code de SP*)

★ Qui doit-on informer ?

- Le **patient** doit être informé des soins qu'on va lui procurer (*Loi Kouchner*)
- La **personne** sur laquelle on va effectuer la recherche. Le plus souvent, l'aptitude des patients à recevoir une information et à décider ou non s'ils consentent à participer à une recherche est réelle.

→ Cependant, cette capacité peut être altérée :

- **conséquences physiques** ou **psychiques** de la maladie
- **confiance aveugle en son médecin** puisque le patient considère qu'il est censé avant tout lui venir en aide
- **capacités cognitives**
- **défaut légitime de connaissances**
- **représentation** que le patient se fait de sa maladie et de la prise en charge

Nécessité d'optimisation de la phase d'information et de consentement quand : à la **forme**, au **fond** et aux **conditions de recueil**. Le chercheur doit évaluer la *capacité de décision des patients*. 

La personne doit pouvoir comprendre :

- la **nature** et l'**objet** de la recherche envisagée
- pourquoi on lui demande **à elle** et non à d'autres de participer au projet
- que le projet est mené à des **fins de recherche**
- les **éléments d'incertitude pertinents** que le protocole comporte
- ce que prendre part au protocole **signifie** pour lui

- que sa participation risque de ne **rien lui apporter à lui directement**
- comment les conséquences de sa participation ou non **influenceront sa vie présente et future**
- qu'elle sera **libre de se retirer du projet à n'importe quel stade**, sans explication
- tout **conflit d'intérêt** dans lequel pourrait se trouver la personne lui présentant le projet
- que la **qualité des soins** ne changera pas qu'elle décide ou non de participer
- les **responsabilités** assumées par le chercheur

Incapacité des patients à recevoir une information :

- **incapacité structurelle** : enfants, mineurs, personnes sous tutelles è recherche du consentement auprès de la personne
 - **incapacité contingente de l'état de santé de la personne = personnes vulnérables** : démence, confusion, patients en réanimation, conditions d'urgence è on demande alors le consentement de la **personne de confiance** ou au **juge des tutelles** (*si pas de personne de confiance*).
- On ne passe pas outre le consentement de la personne vulnérable : ex : pour un enfant, on cherche le consentement des parents ET de l'enfant**

Le choix des personnes vulnérables ou incapables pour participer à une recherche doit être motivé.

♥ Personnes vulnérables :

- Femmes enceintes/parturientes/qui allaitent
 - Personnes privées de liberté par décisions administratives ou judiciaires, ou hospitalisées sans consentement
 - Personnes majeures sous tutelles/hors d'état d'exprimer leur consentement
- ➔ Pour ces personnes la recherche n'est possible que si **l'importance du bénéfice escompté est de nature à justifier le risque prévisible encouru**, ou si des recherches d'une efficacité comparable pour ces catégories vulnérables **ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la**

population et que les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche présentent un **caractère minimal**.

✳ Qui doit informer ?

Code de déontologie médicale + Loi Kouchner

« Cette information incombe à **tout professionnel de santé** dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser ».

Code de déontologie médicale + Loi Kouchner + Loi Huriet

Investigateur : personne physique qui dirige et surveille la recherche en un lieu de recherche. Qualité de **médecin** ou **chirurgien-dentiste obligatoire**, sauf pour les recherches dans les sciences du comportement humain et dans les recherches biomédicales exclues de la pleine application de la loi.

✳ Quelle information et sous quelle forme ?

- ✓ L'objectif n'est pas d'informer pour se mettre en règle avec les lois mais **d'éclairer la personne** de sorte qu'elle puisse réellement fonder son consentement.
- ✓ L'information doit être **appropriée, sincère, objective, pertinente et compréhensible**. Il faut trouver un juste milieu entre une information exhaustive et sèche (submerge le patient) et une information trop simplifiée (alors incomplète et partielle) :
 - **appropriée** à la recherche envisagée
 - **objective** : ne rien cacher (*TAS, placebo, complications...*)
 - **compréhensible** : pas de jargon médical, test de lecture et compréhension, traduction, braille, gros caractères ...
 - **conditions de l'information** essentielles : moment propice, confidentialité, temps laissé au patient pour les questions, solliciter le questionnement, laisser un temps de réflexion (sauf urgence), proposer l'entremise d'un proche si le patient le souhaite

✓ Information préalable, écrite et commentée doit porter sur :

- **Objectif, méthodologie** et **durée** de la recherche
- Les **bénéfices** attendus, les **contraintes** et les **risques** prévisibles, y

compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme

- Les éventuelles **alternatives médicales**
- Les **modalités de prise en charge médicale** prévues en fin de la recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche
- **L'avis du CPP** et l'autorisation de « l'autorité compétente »
- Il l'informe également de son **droit d'avoir communication**, au cours ou à l'issue de la recherche, des **informations concernant sa santé**, qu'il détient
- Le cas échéant, **l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche** ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national
- Son droit de **refuser de participer à une recherche** ou de **retirer son consentement** à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait

✓ **Toute personne s'étant prêtée à une recherche doit être informée des résultats globaux de cette dernière.**

✓ **Dans certains cas, l'information peut ne pas être complète :**

- **Recherche en psychologie** qui porte sur des volontaires sains et sans risque sérieux prévisible. Données plus précises peuvent être fournies à la fin de l'étude (*risque de fausser les résultats des évaluations psychologiques*)
- S'il apparaît préférable de **ne pas révéler le diagnostic ou le pronostic** de la personne malade

Exemple : L'indice de lisibilité de Flesch

Formule de calcul

$$IF = 207 - 1,015 (\text{nb de mots/phrases}) - 84,6 (\text{nb de syllabes /mots})$$

Sur 275 FIC (Fiches d'information et consentement) analysées :

- illustration : moins de 7% contiennent une illustration
- longueur du texte : médiane de 1304 mots (5pages)
- Indice de lisibilité de Flesch : IF médian = 24

➔ **Ne touche que 4,5% de la population adulte américaine.**

LE CONSENTEMENT

- **libre** = absence de contrainte
- **éclairé** = précédé par une information

L'autonomie de la personne fait partie de sa capacité à décider, il faut également qu'elle soit libre de toute contrainte. Les contraintes évidentes sont aisément écartées.

Contraintes plus subtiles :

- **incitations financières indirectes ou non financières** : cadeaux, promesse de meilleures conditions de soin, prise en charge d'assurance santé complémentaire, gratuité des soins ...
- **incitations financières** : seules les dépenses engendrées sont censées être remboursées, le montant reçu n'est pas censé constituer un salaire et il ne doit pas y avoir proportionnalité entre le risque encouru et le dédommagement
- **incitations indirectes par la famille**, les collègues, les supérieurs hiérarchiques, les professionnels de santé ou d'encadrement.

Le consentement est donné **par écrit**, ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

« Art. L. 1122-1-2 – En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L.1122-1-1, s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son **consentement** lui est demandé pour la **poursuite éventuelle** de cette recherche. Il peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche. »

Ndlr : Je ne mets pas dans la fiche l'exemple du formulaire d'information et consentement du poly, car ce n'est qu'une application du cours. Tout est dans le poly ©

IV . Loi Huriet Sérusclat et modifications de 2004

Définition de la recherche biomédicale : « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes : « recherche biomédicale ». »

Organisées	<p>✓ Un acte diagnostique ou thérapeutique innovant strictement conçu pour un patient déterminé et limité à ce seul patient ne constitue pas une recherche.</p> <p>Il faut un <u>protocole de recherche</u> avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>standardisation</u> des situations : critères d'inclusion - <u>homogénéité</u> des procédures et des traitements - <u>randomisation</u> - <u>traitement systématique et contrôlé</u> de toutes les données pertinentes
Pratiquées sur l'être humain	<p>✓ Actes pouvant <u>porter atteinte à l'intégrité physique ou psychique</u> (<i>administration d'une substance, méthode diagnostique invasive, recueil de données sous certaines conditions : efforts/régime, prélèvement d'échantillon</i>)</p>
En vue du développement des connaissances biologiques ou médicales	<p>✓ Formaliser un <u>enseignement de portée générale</u></p>

Exclusion expresse des recherches non interventionnelles : « **essais sur fond de tube** » expressément exclus du champ d'application de la loi. En effet, dans une telle recherche, « *tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure*

supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance », ils ne nécessitent alors pas de les soumettre aux procédures strictes de la loi sur la recherche biomédicale. Sont exclues les recherches portant les recherches portant sur des prélèvements qui constituent une partie intégrante d'un acte de soin nécessaire (*fragment d'une biopsie, d'une pièce opératoire ...*).

Soumission des recherches visant à évaluer les soins courants à un régime simplifié.

✓ Définition et qualités des promoteurs et investigateurs :

- **Promoteur** : personne physique ou morale (*origine CE obligatoire*) qui prend l'initiative de la recherche, qui en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu

- **Investigateur** : personne physique qui dirige et surveille la recherche en un lieu de recherche. Qualité de **médecin** ou **chirurgien-dentiste obligatoire**, sauf pour les recherches dans les sciences du comportement humain et dans les recherches biomédicales exclues de la pleine application de la loi.

✓ Abandon de la distinction recherche « avec bénéfice individuel direct/sans bénéfice individuel direct » au profit de la balance « bénéfique/risque »

- La loi française se conforme ainsi à la position adoptée par la directive européenne et par la déclaration d'Helsinki modifiée.

- La balance « B/R » consiste en une évaluation pour chaque projet de recherche des risques et inconvenients prévisibles d'une part, et du bénéfice attendu pour la personne ou l'intérêt pour la SP d'autre part.

- Evaluation au cas par cas, pour chaque protocole de recherche, sous le contrôle du CPP.

✓ Régime de responsabilité du promoteur

- Responsabilité pour faute présumée. Pour s'exonérer de sa responsabilité, il doit prouver l'absence de sa faute ou de celle de tout intervenant.

- Il ne peut soulever le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui a initialement consenti à la recherche

- Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (loi du 04/03/02) compétentes pour connaître les litiges relatifs à la recherche biomédicale
- Si absence de faute prouvée par le promoteur, la victime peut être indemnisée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales, au titre de la solidarité nationale

CPP :

- structures indépendantes
- composées de façon à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans les domaines : biomédical, éthique, social, psychologique, juridique

Composé de **14 membres titulaires** et **14 membres suppléants bénévoles**. Deux collèges à parité égale :

collège I médical (7+7)	collège II sociétal (7+7)
<ul style="list-style-type: none"> • quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en recherche biomédicale, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie • un médecin généraliste • un pharmacien hospitalier • un infirmier 	<ul style="list-style-type: none"> • une personne qualifiée à l'égard des questions d'éthique • un psychologue • un travailleur social • deux personnes qualifiées en matière juridique • deux représentants des associations agréées de malade et d'usagers du système de santé

Les membres des comités et les personnes appelées à collaborer à leurs travaux sont tenus de **garder secrètes** les informations relatives à :

- la nature des recherches
- les personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent
- les produits, objets ou méthodes expérimentés

Lors de leur nomination, les membres des comités établissent une **déclaration sur leurs liens directs ou indirects avec les promoteurs et les investigateurs** de ces recherches. Cette déclaration est rendue publique et actualisée.

Les personnes non indépendantes du promoteur ou de l'investigateur ne peuvent pas participer à la délibération sur le projet concerné.

✓ Les missions du CPP :

- veiller à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche médicale
- veiller au respect de la législation dans le cadre de la recherche médicale

✓ Dispositions pénales :

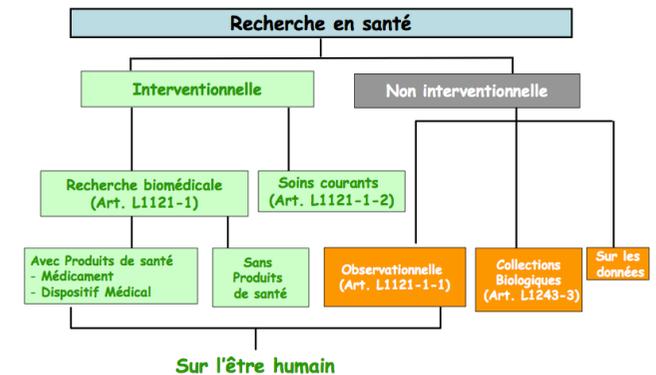
➔ Le fait de pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé = **3 ans**

d'emprisonnement + 45000€ d'amende (pareil si la recherche est pratiquée alors que le consentement a été retiré)

➔ Le fait de ne pas avoir obtenu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'AFSSAPS = **1 an d'emprisonnement + 15000€ d'amende** (pareil si réalisation interdite ou suspendue par l'AFSSAPS)

➔ Réalisation d'une recherche biomédicale sans assurance du promoteur garantissant sa responsabilité civile = **1 an d'emprisonnement + 15000€ d'amende**

Différents cadres réglementaires actuels



V . Loi Jardé

Relative aux recherches impliquant la personne humaine.

★ **Recherche interventionnelle** : comporte une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle :

- **consentement libre et éclairé** et recueilli par écrit
- **autorisation obligatoire de l'ANSM**
- l'investigateur est obligatoirement un **médecin**
- la première administration d'un médicament ne pourra être effectuée que dans des **lieux autorisés**.

★ **Recherche interventionnelle avec risques minimales** : ne porte pas sur les médicaments, et ne comporte que des risques et contraintes minimales :

- liste fixée par **arrêté**
- **consentement libre, éclairé et exprès requis**
- envoi du résumé de la recherche et de l'avis du CPP à **l'ANSM** (nouveau nom de l'AFSSAPS)

★ **Recherche non interventionnelle** : tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle :

- vérifier **l'absence d'opposition de la personne impliquée**. Une dérogation à l'information et au consentement individuel pourra être appliquée sous conditions
- envoi du résumé de la recherche et de l'avis du CPP à **l'ANSM**

➔ **La loi Jardé renforce le rôle des CPP** : pour tout projet de recherche impliquant des personnes, le promoteur doit faire approuver la recherche par un CPP. Tiré au sort par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, le CPP émet un avis dans un délai d'un mois sur le projet de recherche et peut demander la modification ou rejeter un protocole.

★ **Recherches impliquant des personnes vulnérables** :

- **patients mineurs** : le consentement des titulaires de l'autorité parentale est exigé. Celui d'un seul des titulaires de l'autorité parentale est requis lors de recherches à risque minime
- **patients en situation d'urgence vitale immédiate et hors d'état de consentir** : le consentement du responsable légal est exigé

★ **Lors de la constitution d'une collection biologique** :

- **demande d'avis du CPP**
- **information des patients**
- **demande de consentement** si la collecte concerne des informations ou du matériel génétique
- en fin de recherche, envoi d'une **déclaration** au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour les collections biologiques.

★ **Lors du changement de finalité d'une collection déjà constituée** :

- **avis du CPP non requis**
- **information des patients du projet**
- **vérification de leur non opposition**. Si cela est impossible, une dérogation peut être demandée au CPP.

En matière d'éthique comme de science, rien n'est jamais acquis, il faut en permanence douter et se mettre en quête de progresser.