

Ethique et recherche médicale.

Différences entre recherche biologique et recherche clinique

	Recherche biologique	recherche clinique
Buts	augmenter les connaissances pour comprendre la biologie normale ou déviante chez l'homme	- augmenter les connaissances pour comprendre l'origine des états pathologiques (à des fins de traitements ou diagnostics) - recherche de nouveaux médicaments pour l'être humain - évaluer les moyens diagnostics ou thérapeutiques les plus adaptés - poursuivre des objectifs de santé publique
Matériels	- modèles réductionnistes (Mb cellulaire) ou intégrés (animal transgénique) - matériel d'Origine animale ou humaine	- modèles humains in vitro ou in vivo - sujets sains ou malades volontaires
méthodes	- technologie de la biologie, de la physique, la bio-info, le génie bio, sciences du comp.	- pratique de soin diagnostique ou thérapeutique - technologie biologique appliquée à des prélèvements humains

Différences entre pratiques de soin et recherches

- Pratique de soins :**
- mesures standardisées
 - finalités diagnostique, curative, palliative, préventive, pronostique
 - mais toujours pour le bénéfice du patient singulier
 - pratique ayant pour intention de soigner
 - avec des moyens diagnostics et thérapeutiques validés

- Recherche :**
- grâce à l'objectivation d'individus et le processus de vérification d'hypothèse
 - on tire des connaissances généralisables
 - l'accroissement des connaissances prévaut sur l'intention de soigner et aussi participer à la reconnaissance d'un chercheur ou d'avoir des avantages financiers.
 - les moyens sont non-validés (en cours de validation) et comprennent svt des risques ou des contraintes spécifiques de la recherche envisagée.

La **validation** des pratiques est essentielle :

- la validation expérimentale chez l'animal est un pré-requis indispensable mais insuffisant
- ensuite observation des résultats des pratiques cliniques mais insuffisant aussi
- requiert une pratique expérimentale avec toutes les contraintes que cela comporte : étude prospective, critère d'inclusion, comparaison sophistiquée ...
- il faut une observation sur le long terme pour identifier d'éventuels effets secondaires

Soins et recherche sont **intriqués** :

- dans le champ thérapeutique avec la nécessité de valider l'usage de nouveaux médicaments ou techniques en cas de risques vital et efficacité limitée des thérapeutiques classiques (sauf ICSI et chirurgie obésité)
- procédés et philosophie similaires : info et consentement du patient, cadre protocolaire

o La personne : Superposition de plusieurs registres :

- Ontique dans l'antiquité : individu singulier et concret
- Ontologique jusqu'au M-A : tentative de compréhension sur l'être et la structure de la perso.
- Morale avec Descartes et Kant : Autonomie de la personne témoigne de son libre arbitre et de sa volonté de faire des choix moraux
- Sociale avec Hegel : Personne se construit au jeu des relations sociales et de son engagement dans la société.
- Ethique avec Lévinas/Ricoeur : triade de l'éthique = souci de soi des autres et des institutions

On passe de la personne pour soi (sujet raisonnable et libre capable de choix moraux) à la personne en soi qui ne se considère pas pour une personne et ne peut pas se faire respecter comme telle.

o Capacité de décision :

La personne doit avoir une capacité de décision et donc être objectivement et complètement informée et ce choix doit se faire sans contraintes.

Facteurs altérants la capacité de décision :

- Conséquences physiques et psychiques de la maladie qui peuvent altérer le jugement
- Situation de la personne qui a tendance à accorder une grande confiance au médecin qu'elle considère avant tout comme une personne qui doit lui venir en aide.
- Ses capacités cognitives : défaut légitime de connaissances, représentation que le patient se fait de sa maladie et des traitements.

D'où la nécessité de faire un triple sans faute sur l'information du patient quand à la forme, au fond et au contexte de celle-ci. Le chercheur doit évaluer la capacité de décision du patient.

Causes d'incapacité de décision :

- L'incapacité peut être structurelle par exemple les enfants ou incapables sous tutelle ou curatelle. Dans ce cas l'autorité parentale doit donner son consentement pour l'enfant. Ou le représentant légal pour les personnes protégées par la loi. Mais on ne passe pas outre le consentement de la personne elle-même

- L'incapacité peut être contingente de l'état de santé de la personne, on parle alors de personne vulnérable. Les lois prévoient de demander l'avis d'une personne de confiance, ou du juge des tutelles.

Ces difficultés expliquent que le choix de personnes vulnérables ou incapables de participer à une recherche doit être motivé par le fait qu'elle doit être bénéfique pour des patients qui sont dans la même situation et que la recherche chez d'autres participants ne permettrait pas de résoudre cet impératif (ex: enfants)

o Points que la personne doit comprendre :

- La nature et l'objet de la recherche
- Pourquoi on lui demande à elle et pas à une autre
- Que le projet est mené à des fins de recherche
- Que sa participation ne va rien lui apporter à elle directement
- Qu'elle est libre de se retirer du projet à n'importe quel stade
- Les conséquences que sa décision aura sur sa vie dans le présent et le futur
- Que la qualité des soins qu'elle reçoit ne diminuera pas qu'elle décide de participer ou non
- Les responsabilités assumées par le chercheur qui lui propose
- Tous conflits d'intérêt dans lesquels pourrait se trouver la personne qui lui propose le projet
- Ce que prendre part au projet signifie pour elle
- Les éléments d'incertitude pertinents que le projet comporte

o Quelle information et sous quelle forme ? :

L'objectif est d'éclairer le patient afin qu'il puisse fonder son consentement.

L'information doit être (SAPOC) **sincère, appropriée, pertinente, objective et compréhensible.**

D'après notamment le CDD, l'arrêt Hedreuil, la loi Kouchner..

- Il faut trouver un **juste milieu** entre une info exhaustive qui risque de submerger le patient et le faire reculer et une information trop simplifiée, incomplète et partielle.
- Il faut que l'information soit **appropriée** à la recherche envisagée (selon le protocole)
- Il faut que l'information soit **Objective** :
 - On n'utilise pas de mots pour cacher une réalité (ex : randomisation),
 - ne rien cacher des complications possibles et des contraintes du projet
- Il faut que l'information soit **compréhensible** :
 - pas de jargon médical
 - test de lecture par des sujets test
 - traduction, enregistrement, braille ...
- **Conditions propices**, confidentielles, et on doit laisser du temps à la personne, la pousser à poser des questions et lui proposer l'entremise d'un proche.

Mais malgré toutes ces précautions, il est très difficile de faire intégrer les infos aux patients.

o Un choix librement consenti = absence de contraintes

L'autonomie de la personne fait partie de sa capacité à décider, il faut également qu'elle soit libre de toute contrainte.

Certaines sont aisément écartées par les conditions actuelles de la recherche.

D'autres sont plus subtiles : les incitations financières indirectes ou non financières (cado en nature)

Les incitations financières (mais tous les 6 ou 12 mois) et les incitations indirectes.

o Textes de lois sur la recherche :

=> Textes internationaux :

- **Déclaration des droits de l'homme** au travers de la dignité qui appartient au droit et à l'éthique : "qualité de l'individu qu'il tire à la fois de sa valeur unique et irremplaçable d'individu et de sa valeur universelle d'homme, entraînant le respect des droits imprescriptibles, indivisibles et universels, opposables à l'Etat comme aux autres individus"

- **Déclaration d'Helsinki**

- International Ethical guidelines for biomedical research involving human, SUBJECTS sous l'égide du CIOMS. Ce texte émane de l'OMS. Il concerne surtout les pays en voie de développement.

=> Textes européens

- **La directive européenne 2001/20/CE** relative aux essais cliniques de médicaments.
 - elle abandonne la distinction de recherche avec et sans BID et introduit la balance Bénéfices/risques
 - Elle transforme le CCPPRB en CPP à cause de la suppression de la notion de BID et la suppression presque totale de l'autorisation préalable des lieux de recherche.
 - Elle prévoit pour ceux qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement de recourir à un représentant légal.

=> Textes français :

- Le code de déontologie des médecins
- Les règles de bonnes pratiques, recommandation et consensus
- Les avis du CCNE sur les questions d'éthique générales
- La loi informatique et liberté qui distingue soins et recherches dans le traitement de donnée
- Lois de bioéthiques
- Loi du 4/3/2 : info obligatoire du patient qui porte sur ITP2UCAR (intervention, traitement, prévention, utilité, urgence, conséquences, alternatives, risques fréquents ou graves normalement prévisibles, risques nouveaux).
Preuves de l'info en cas de litige par le professionnel de santé
Aucun acte sans le consentement libre et éclairé du patient et retirable à tout moment
+ Info sur les résultats de la recherche à la fin
- **Loi huriet sérusclat : du 20/12/88 + modifications**

1) Définition de la recherche biomédicale :

C'est la **recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.**

Biomédicale = biomédical + clinique + santé publique

Organisée : Un acte thérapeutique ou diagnostic innovant qui se limite à une seule personne n'est pas une recherche.

Il faut une bonne organisation distincte des soins dans un protocole de recherche visant : (SHRT)

- standardisation des situations
- Homogénéité des procédures et traitements
- prise en compte de facteurs confondants (random)
- traitement systématique et contrôlé de toutes les données pertinentes.

Pratiquée sur l'être humain :

C.a.d un acte pouvant porter atteinte à l'intégrité physique ou psychique de l'être humain :

- Administration d'une substance
- Recueil de donnée sous certaines conditions
- Prélèvement d'échantillons
- Méthode diagnostique invasive

En vue du développement des connaissances biologiques ou médicales :

=> dégager et formaliser un enseignement de portée générale

2) Exclusion des recherches non-interventionnelles

Car dans ces recherches "**tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance**"

Donc les **recherches qui portent sur des prélèvements issus d'un acte de soin nécessaire sont exclues du champ d'application de la loi.**

3) Soumission des recherches évaluant les soins courants à un régime simplifié :

- Le protocole doit être soumis à l'**avis du CPP**
- Cet avis est **consultatif** et non conforme comme pour les autres recherches
- Obligation d'**INFORMATION** + précision des **conditions d'info** dans le protocole
- Pas d'obligation d'**examen médical** préalable
- Soumises à la loi Huriet dès qu'elle portent sur des produits de l'article L 5311-1 du code de SP.

o Définition promoteur et investigateur :

- 1) **Promoteur** = personne physique ou morale de la CE qui prend l'initiative de la recherche en assure la gestion et vérifie son financement.
- 2) **Investigateur** = personne physique qui dirige et surveille la recherche en un lieu de recherche, qualité de médecin obligatoire ou chirurgien dentiste sauf pour les recherches hors du champ d'application de la loi.

o Abandon de la distinction recherche avec ou sans BID pour la balance risque/bénéfices :

- Rejoint la position de la directive européenne et de la déclaration d'helsinki
- Consiste à l'évaluation des risques et inconvénients prévisibles des bénéfices attendus pour la personne et intérêts pour la SP
- Evaluation au cas par cas sous le contrôle du CPP

o Aspects Ethiques généraux (11)

- Recherche fondée sur l'**état des connaissances** scientifiques et sur une expérimentation préclinique
- Recherche doit viser l'**accroissement des connaissances** scientifiques et les moyens d'améliorer la condition de l'homme
- **Risque encouru** par la personne ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice attendu
- Les **inconvénients** (dont la douleur) doivent être réduits au minimum
- **Intérêt des personnes** prime sur ceux de la science et de la société
- Obligation d'un **examen médical préalable** sauf pour les recherches ayant des risques négligeables comme celles sur les soins courants.
- Personne affiliée à un régime de **sécurité sociale** ou bénéficiaire
- La recherche est effectuée dans des **conditions techniques adaptées**, de rigueur scientifique et de sécurité.
- Après **avis du CPP** et autorisation de l'autorité compétente
- **Exclusion de participation** pour une autre recherche peut être proposée par le promoteur
- Toute recherche est susceptible d'**inscription au fichier national** si le CPP le décide.

o Personnes vulnérables :

- Leurs conditions de participation ont été modifiées par la balance risque/bénéfice
- En instaurant un régime unifié et très protecteur
- Les personnes vulnérables sont :
 - Les femmes enceintes, parturientes ou qui allaitent
 - Les personnes privées de liberté par décision administrative ou judiciaire, ou hospitalisée sans consentement
 - Les personnes majeures sous tutelle ou hors d'état d'exprimer leur consentement
- Pour ces personnes la recherche n'est possible que si :
 - L'importance du bénéfice attendu justifie 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 contraintes sont minimaux.

o Régime de responsabilité du promoteur :

- Responsabilité pour faute présumée
- Pour s'en exonérer le promoteur doit prouver l'absence de sa faute ou de tout autre intervenant
- Il ne peut soulever la faute d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne consentante.
- Dans le cas d'absence de sa faute la victime peut être indemnisée par l'office national d'indemnisation des accidents médicaux, affections iatrogènes et nosocomiales.

☀ Dispositions relatives à l'information et au consentement de la personne se prêtant à une recherche

=> Distinction entre les dispositions relatives à l'information et celles relatives au consentement :

L'**INFORMATION** doit être préalable, écrite et commentée et doit porter sur : (OBAMA DIDDInf)

- Objectifs, méthodologie et durée de la recherche
- Bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles même en cas d'arrêt prématuré
- Alternatives médicales
- Modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche si nécessaire, ou en cas d'arrêt prématuré/exclusion
- Avis du CPP et autorisation de l'autorité compétente
- Droit d'avoir communication au cours ou à l'issue de la recherche des infos concernant sa santé
- Interdiction de participer simultanément à une autre recherche et période d'exclusion
- Droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir de responsabilité
- Droit d'être informée des résultats globaux de la recherche (++NeW)
- L'info peut être incomplète pour les recherches en psychologie sans risques sérieux ou s'il apparaît préférable de ne pas révéler le diagnostic ou le pronostic de la personne.

CONSENTEMENT :

- Doit être donné par écrit ou attesté par un tiers en cas d'impossibilité
- Une plus grande place est accordée à l'autonomie de certaines catégories de personnes vulnérables qui doivent être consultées dans la mesure où leur état le permet, et leur adhésion doit être recherchée.
- Pour les personnes vulnérables, obligation de recours au juge des tutelles ou du conseil de famille pour un mineur lorsque le CPP suggère que la recherche comprend des contraintes importantes.
- La personne sous sauvegarde de justice ne peut pas participer à une recherche.
- Les personnes décédées ou en mort cérébrale peuvent participer si elles ont donné leur consentement de leur vivant ou témoignage de leur famille.
- Pour les mineurs, consentement des 2 parents ou d'un seul si impossibilité.

☀ Le comité de protection des personnes (CPP)

- Remplace le CCPPRB
- Agréé par le **ministre de la santé** qui détermine leur compétence territoriale
- membres nommés par le préfet de région
 - composition similaire au CCPPRB + représentant d'associations de malades,
 - confidentialité des infos obtenues au sein du CPP,
 - indépendance attestée, actualisée et publique.

Tout projet de recherche biomédicale chez l'homme doit obtenir l'avis favorable du CPP avant sa mise en oeuvre. Si avis défavorable => solution de recours.

Le CPP **rend son avis sur les conditions de validité de la recherche** en regard de la :

- **Protection des personnes**

- qualité du document servant de support à l'info et au consentement + conditions de recueil
- si recours à des personnes incapables de donner leur consentement => justification de ce choix
- Nécessité d'un délai de réflexion
- Nécessité et durée d'une période d'exclusion

- **Pertinence de la recherche**

- CPP analyse critique de la justification scientifique du travail qui prend en compte :
 - les données acquises dans le domaine
 - surtout les données qui justifient l'hypothèse expérimentale
- La bonne évaluation des bénéfices et risques => bien fondé du rapport risque/bénéfice

- **Validité de la méthodologie**

- Méthodologie quant aux paramètres étudiés :
 - techniques de dosage,
 - conditions de recueil des données
 - validation de techniques inhabituelles
- Méthodologie statistique :
 - plan expérimental
 - méthode de randomisation
 - nombre de sujets nécessaires

- **Adéquation entre objectifs et moyens + qualification des investigateurs**

- C.a.d que le CPP évalue la faisabilité du projet.
Donc éviter
 - une équipe de recherche insuffisamment formée aux méthodologies du protocole
 - Recrutement trop aléatoire ou trop lent
 - Soutien financier non assuré
 - lieu où la recherche va être réalisée, moyens humains matériels et techniques adaptés et compatibles avec les impératifs de sécurité
 - montants et modalités d'indemnisation des participants
 - modalités de recrutement
 - respect des dispositions réclamées par la CNIL
 - Bonnes pratiques pharmaceutiques
 - Réalité de l'assurance en responsabilité civile du promoteur.