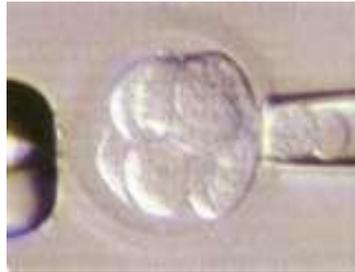


Ethique et recherche biomédicale



Dr Stéphane Moreau

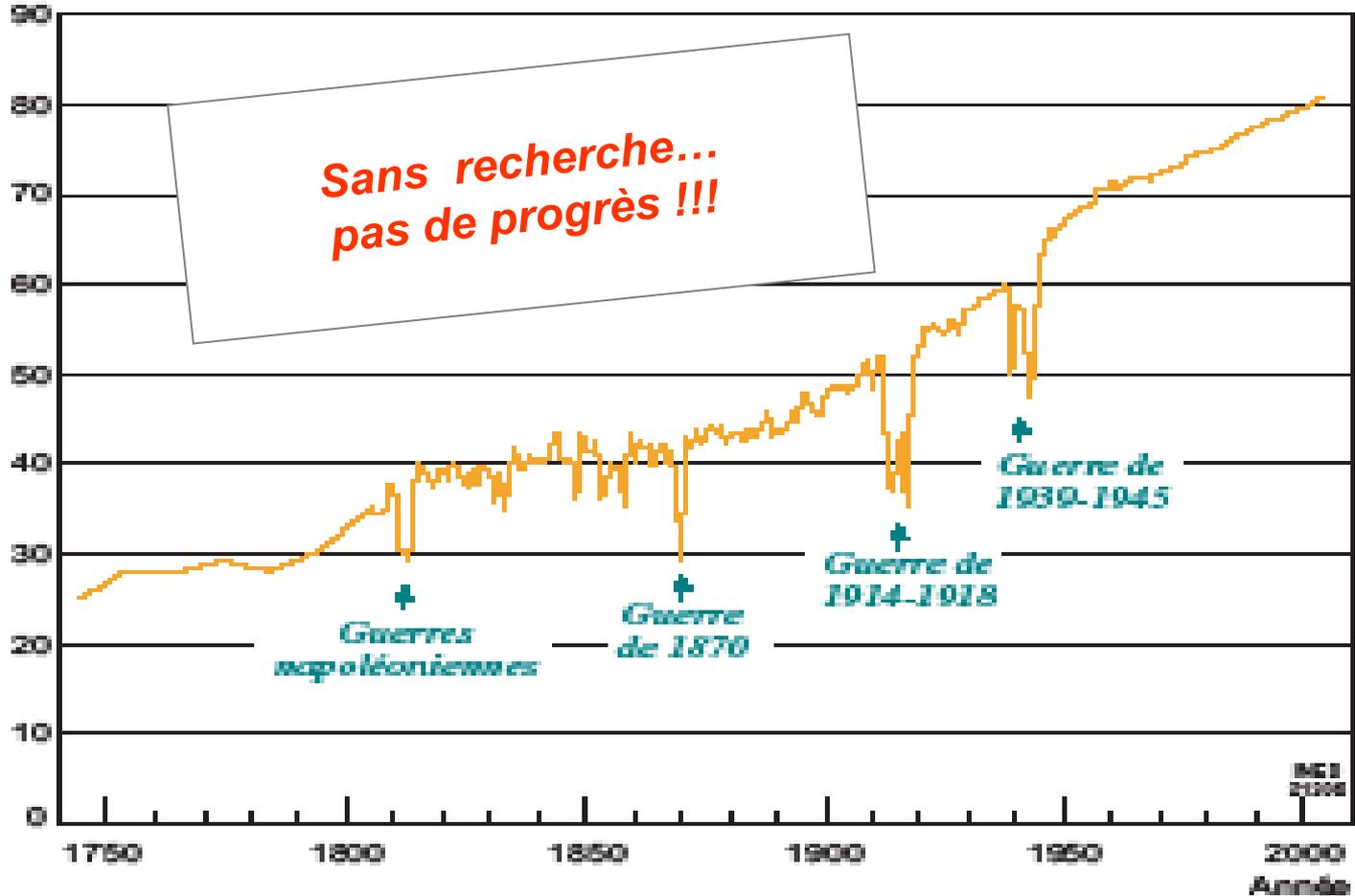
Service Hématologie clinique et thérapie cellulaire

CHU Limoges



Évolution de l'espérance de vie à la naissance en France de 1740 à 2005

Espérance de vie à la naissance (ans)



INEI
2/2008

Qu'est ce que la recherche biomédicale ?

**« L'objectif de la recherche est le soin,
mais la finalité de la recherche, c'est la connaissance. »**

Jean Bernard

**Toute recherche organisée et pratiquée sur l'être humain...
en vue du développement des connaissances biologiques et
médicales.**

... l'évaluation des pratiques habituelles (médicaments prescrits dans le cadre de leur A.M.M., dispositifs implantés selon les recommandations du fabricant ...) ne rentre pas dans le champ d'application de ces textes.

Pour comprendre

Pour faire mieux

Sciences médicales.... Source de progrès médical ?

A-t-on le droit de tout entreprendre pour améliorer la connaissance médicale ?

La faisabilité technologique d'une intervention autorise-t-elle sa réalisation ?

...du pouvoir des chercheurs et de leur liberté... à la question des droits de l'homme...

L'éthique de la recherche



**Intérêt scientifique
de le recherche**

**Liberté d'action du
chercheur**

Utilité sociale

La recherche biomédicale : de l'intention à la validation...

Du

S
U
B
J
E
C
T
I
F

à l'

O
B
J
E
C
T
I
F

Avant le XXème siècle : basée sur **l'intention**.

Les progrès se faisaient sur :

- L'analogie à partir des expériences menées sur les animaux
- L'occasion fortuite d'apprendre aux sein des pratiques de soins

Début du XXème siècle : vers **la validation**

Changement de mentalité liée :

- à une reconnaissance de la recherche et de la méthode scientifique
- à l'affaiblissement de la bienfaisance médicale aux yeux de la société avec une revendication de l'autonomie du sujet.
- Evidence-based médecine (médecine sur les preuves)

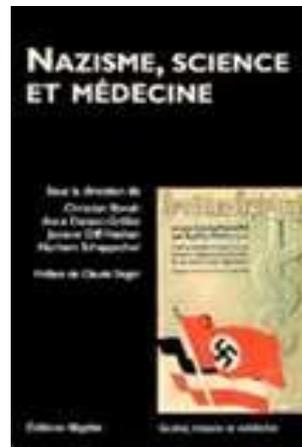
De l'intention à la validation.... une autre idée de la recherche biomédicale

- ***Nouvelles exigences méthodologiques et éthiques :***
 - La connaissance ne peut être que statistique...et statistiquement significative.
 - Surveillance de la légitimité de l'expérimentation à distance (devenir, effets secondaires)
- ***La connaissance ne peut-être faite sur des preuves occasionnelles !!***
 - De l'observation à l'expérimentation
 - Du rétrospectif au prospectif
 - Sujets de recherche en 2 bras pouvant être comparés
 - Randomisation pour limiter le biais du choix
 - Expérimentation simple ou double aveugle
- ***Crise du principe d'analogie***
 - Animal nécessaire mais non exclusif

Quelques repères historiques

En 1947 ... Au lendemain de la seconde guerre mondiale et de la découverte des atrocités nazies, **le procès de Nuremberg**

- révèle au monde entier les horreurs des expérimentations médicales menées par les médecins nazis dans les camps de concentration pendant la deuxième guerre mondiale.
- édicte en préliminaire de sa sentence dix règles qui devaient présider à toute expérimentation humaine.



Le « code de Nuremberg »

- La recherche vise « le bien de la société »
- La recherche impose le ***consentement éclairé*** de ceux qui s'y prêtent.
 - Capacité légale totale pour consentir : libre de décider sans pression ou contrainte.
 - Information éclairée pour mesurer l'effet de sa décision (but; méthode; moyens; risques et conséquences...)

1. Le consentement volontaire du sujet humain est essentiel
2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société (sans autre moyen)
3. Les fondements de la recherche doivent résulter d'expériences antérieures
4. Eviter toute souffrance ou dommage physique ou mental
5. Ne peut être tenté si risque de mort ou d'invalidité
6. Les risques encourus ne doivent pas dépasser les bénéfiques
7. Écarter du sujet expérimental le risque de mort, blessure et invalidité
8. La pratique de la recherche que par des personnes qualifiées
9. Le sujet humain doit être libre avant, pendant et après l'expérience
10. Le scientifique doit être à même de stopper la recherche à tout moment, si risque...

Mais ce message, pourtant d'une force extrême, n'avait pas été intégré par l'ensemble du monde médical, considérant alors un peu vite, que les actes de barbarie nazie « ne le concernaient pas ».

1964 : Déclaration d'Helsinki par l'association médicale mondiale

... Après des scandales aux Etats-Unis, révélant l'insuffisante protection de certaines populations telles que les prisonniers, les malades mentaux ou les minorités ethniques.

Distinction fondamentale entre recherche sur l'homme à visée scientifique et recherche à visée thérapeutique ou diagnostique.

Mise en place de « comités indépendants » chargés de donner leur avis du double point de vue scientifique et éthique sur des protocoles de recherche clairement définis.

Ces recommandations ont été successivement amendées en 1975 à Tokyo, en 1983 à Venise et en 1989 à Hong Kong

En 1966, le pacte international pour les droits civils et politiques, adopté par les Nations Unies (ratifié par la France seulement en 1981) :

→ Exigence du consentement du sujet

« Nul ne sera soumis à la torture, ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique. »

La loi du 20 décembre 1988 dite loi de Huriot-Sérusclat affirme la légalité de la recherche. Elle fonde sa logique sur cinq piliers:

- le rappel de la primauté d'une logique de protection des personnes dans la recherche biomédicale
- la définition claire du statut des deux acteurs principaux, le promoteur et l'investigateur
- la distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct
- l'obligation d'un consentement libre et éclairé
- la mise en place des CCPPRB et l'obligation de sa consultation pour tout type de recherche.

Révision par la loi du 9 août 2004...décret d'application 26 avril 2006

Code Civil

- « *Chacun a droit au respect de son corps. Le corps humain est inviolable* » (Art 16.1).
- « *Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne.* » (Art 16.3)

Recherche biomédicale et Code de déontologie



Article 15 (article R.4127-15 du code de la santé publique)

*Le médecin ne peut participer à des recherches biomédicales sur les personnes que dans les conditions prévues par la loi ; Il doit s'assurer de la **régularité et de la pertinence de ces recherches** ainsi que de **l'objectivité de leurs conclusions**.*

Le médecin traitant qui participe à une recherche biomédicale en tant qu'investigateur doit veiller à ce que la réalisation de l'étude n'altère ni la relation de confiance qui le lie au patient ni la continuité des soins.

COMMENTAIRES
DU CODE DE DÉONTOLOGIE
MÉDICALE

Les acteurs de la recherche

- *Personnes se prêtant à la recherche :*

- Saine ou malade
- Volontaire et consentante

- *Investigateur :*

- Médecin qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur l'homme.
- Si l'étude est multicentrique : désignation d'un investigateur coordonnateur.

- *Promoteur :*

Personne physique ou morale

- prend l'initiative et la responsabilité de la recherche
- vérifie que son financement est prévu
- assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche sauf preuve que ces conséquences ne sont pas imputables au protocole

Conditions relatives à la recherche

- Si elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante.

connaissances
préalables

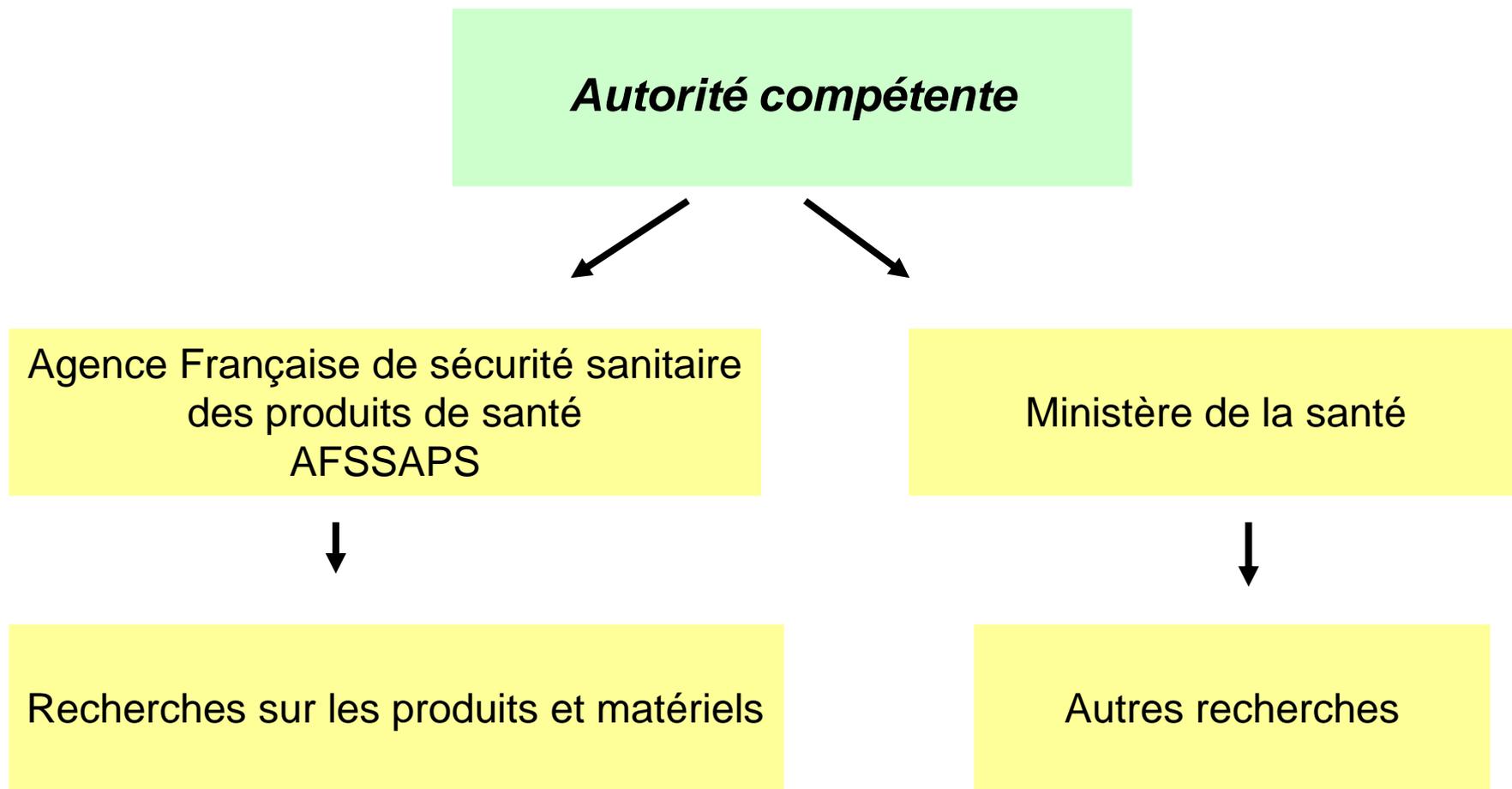
- Si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche.

sécurité

- Si elle vise à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. »

utilité

« La recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du Comité des personnes et autorisation de l'autorité compétente »



Comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale

- Structures définies par la loi
- Instances régionales (nombres fonction des besoins)
- Membres nommés par le représentant de l'état dans la région.
- Indépendance des comités; absence de conflit d'intérêt...
- Composition assurant la diversité des compétences dans le domaine bio-médical à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques ...depuis 2004 inclusion des représentants d'associations de malades ou d'usagés du système de santé.

14 membres titulaires répartis en 2 collèges

Premier collège

- 4 personnes avec qualification et/ou expérience en recherche biomédicale dont :
 - au moins 2 médecins
 - 1 personnes qualifiée en épidémiologie/biostatistique
- 1 médecin généraliste
- 1 pharmacien hospitalier
- 1 infirmier

Deuxième collège

- 1 personne compétente à l'égard de questions éthiques
- 1 psychologue
- 1 travailleur social
- 2 personnes compétentes en matière juridique
- 2 représentants d'usagers de la santé ou d'associations de malades

Si projet de recherche :

- sur mineurs : nécessité d'un pédiatre
- sur personnes hors d'état de consentement : nécessité d'une personne qualifiée en regard de la spécificité

- *Missions : Emettre en avis sur les protocoles de recherche soumis selon 4 critères :*
 - La pertinence du protocole
 - L'adéquation des moyens aux objectifs
 - La compétence des investigateurs
 - La protection des personnes

- *Avis du comité :*
 - Favorable
 - Favorable sous réserve de la transmission au cours de la recherche d'informations complémentaires
 - Demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications.
 - Défavorable (possibilité de soumettre à un autre CPP pour second avis par désignation ministérielle)

Recherche biomédicale = Consentement éclairé

- Obligation juridique pour l'investigateur
- Consentement **LIBRE et ECLAIRE** ... nécessité d'une information claire, intelligible et loyale... obligation d'adaptation de l'information à la personne.

*Art. L. 209-9. - Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le **consentement** libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli ...*

L'investigateur ... doit fournir une information précise sur :

- L'objectif, la méthodologie, la durée de la recherche,
- Les bénéfices attendus, les contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- Les éventuelles alternatives médicales,
- Les modalités de prise en charge en fin de recherches ou en cas de sortie prématurée,
- Le droit de la personne à recevoir des informations sur sa santé détenues par l'investigateur, et son droit de refuser à participer au protocole ou de retirer son consentement à tout moment

- ***Les informations communiquées doivent être résumées dans un document écrit remis à la personne.***
- Les personnes incluses ont le droit d'être informées des résultats globaux de la recherche selon des modalités prévues par le protocole (article L. 1122-1 du Code de la santé publique).
- Le consentement est écrit ou à défaut attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur ou du promoteur en cas d'impossibilité article L. 1122-1-1 Code de la santé publique.

- Cas particuliers:

- **Les situations d'urgence:** Le consentement des membres de la famille, des proches, ou d'une personne de confiance préalablement désignée par l'intéressé, est initialement requis, puis celui de l'intéressé dès que possible.
- **Les mineurs :** Le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale.
- **Les majeurs ou les mineurs sous tutelle :** le consentement est donné par le représentant légal ou en cas de risques sérieux par le conseil de famille ou le juge des tutelles.
- **Les majeurs hors d'état d'exprimer leur volonté:** L'autorisation est donnée soit par la personne de confiance, soit par la famille, soit par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables, soit encore par le juge des tutelles si le comité de protection l'estime nécessaire au regard des risques et contraintes particulières.

Tant pour le mineur que pour le majeur incapable, son consentement direct doit être recherché, s'il est apte à exprimer sa volonté. Il est impossible de passer outre son refus de consentement ou la révocation de son consentement quelque soit l'opinion de son représentant légal (article L. 1122-2 du Code de la santé publique).

Recherche biomédicale: les étapes

- Formuler la question de recherche
- Concevoir l'étude
- Choisir les sujets
- Choisir les variables devant être mesurées
- Collecter les données
- Analyser les données
- Tirer les conclusions

Essai clinique et ses différentes phases

- Vérifier une hypothèse sur l'efficacité d'une intervention biomédicale quel que soit son objectif diagnostique, pronostique, thérapeutique ou palliatif.
- Essai clinique : vérifier l'efficacité d'une molécule ou d'une option thérapeutique.

Essai clinique et ses différentes phases

Phase de recherche pré-clinique

En laboratoire

Sur les animaux

Phase 1

Groupe réduit de volontaires sains

Estimer la toxicité
Déterminer les doses tolérées

Phase 2

Petit groupe de malades

Confirmer l'efficacité
Déterminer le rapport bénéfice/risque
Etablir mode d'administration

Phase 3

Grand nombre de malades

Validation du nouveau traitement
Etude aveugle - randomisation

Phase 4

Obtention A.M.M.

Objectifs de la recherche biomédicale

- Promouvoir les soins reposant sur les meilleures preuves ou les meilleurs faits disponibles +++
- Encourager les praticiens/soignants à acquérir des compétences au niveau de l'observation des pratiques, des faits cliniques ou des résultats thérapeutiques issus des études rétrospectives et des observatoires

- Recherche de propositions correctrices et intégration dans la pratique clinique quotidienne et évaluation dans des études prospectives (monocentrique ou multicentriques randomisée)
- La publication des résultats
- La ré-écriture des référentiels de pratique accessibles à tous

Tensions éthiques et recherche biomédicale

**Principe de
bienfaisance**

- *Risques de la recherche*
- *Utilité de la recherche*

**Principe d'
autonomie**

- *Consentement*
- *Information*
- *Cas de patients vulnérables*

**Principe de
justice**

- *Équité des recherches*
- *Pays en voie de développement*

Résumé des peines encourues suite aux principales fautes pouvant être commises.

Faute	Amende maximale	Emprisonnement maximal
<i>Consentement éclairé non recueilli ou poursuite de la recherche malgré retrait du consentement</i>	45.000 euros	3 ans
<i>Non respect des mesures de protection particulières pour les femmes enceintes, les mineurs et les adultes sous tutelles</i>	45.000 euros et - Interdictions des droits civiques, civils et familiaux - Interdiction d'exercice pendant 5 ans - Exclusion des marchés publics	3 ans
<i>Non respect d'un avis négatif (CPP ou autorité compétente)</i>	15.000 euros	1 an
<i>Défaut d'assurance</i>	15.000 euros	1 an

CONCLUSION

La recherche biomédicale est

nécessaire et indispensable.

La recherche biomédicale doit être

rigoureuse et éthique.