

DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »

19 Mai 2010

ETHIQUE & RECHERCHE

Rémy COLLOMP
Pharmacie Archet
CHU Nice

- Rappels sur la recherche clinique
- Réglementation, Acteurs et Organisation

- Le positionnement Ethique
- Les questionnements Ethiques
 - Général
 - Spécifiques

Recherche Biomédicale:

Les essais et expérimentations, organisés et pratiqués en vue du développement des connaissances biologiques et médicales, qu'ils soient ou non pratiqués sur l'être humain

Essai Clinique :

Méthode d'étude d'un nouveau traitement chez l'homme (ou d'une nouvelle indication pour une molécule connue) par comparaison à un traitement de référence ou l'absence de traitement.

PHASE I : passage de l'animal à l'homme

Évalue la **tolérance** en fonction de la dose et de la voie d'administration (DMT, DR)

Valeur du premier palier de dose, unique puis répétées, escalade de dose selon procédure stricte

Volontaires sains, petit nombre,

Précautions extrêmes, spécialistes qualifiés en pharmacologie

PHASE II :

Démontrer l'**efficacité**

Rejeter aussi vite que possible une molécule inefficace, minimiser le risque de « passer à côté » d'une substance active.

Finir de préciser les schémas d'administration

Petits groupes de patients homogènes

Nombre de sujets calculé sur des considérations statistiques garantissant la précision d'estimation de l'efficacité.

PHASE III :

Permet de **confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament** sur des effectifs plus grands qu'à la phase II :
Comparaison avec une thérapeutique de référence, confirmation de posologie efficace, tolérance, interactions médicamenteuses, durée de prescription prolongée,

Obtention d'AMM.

Nombre de sujets calculé sur des considérations statistiques

PHASE IV :

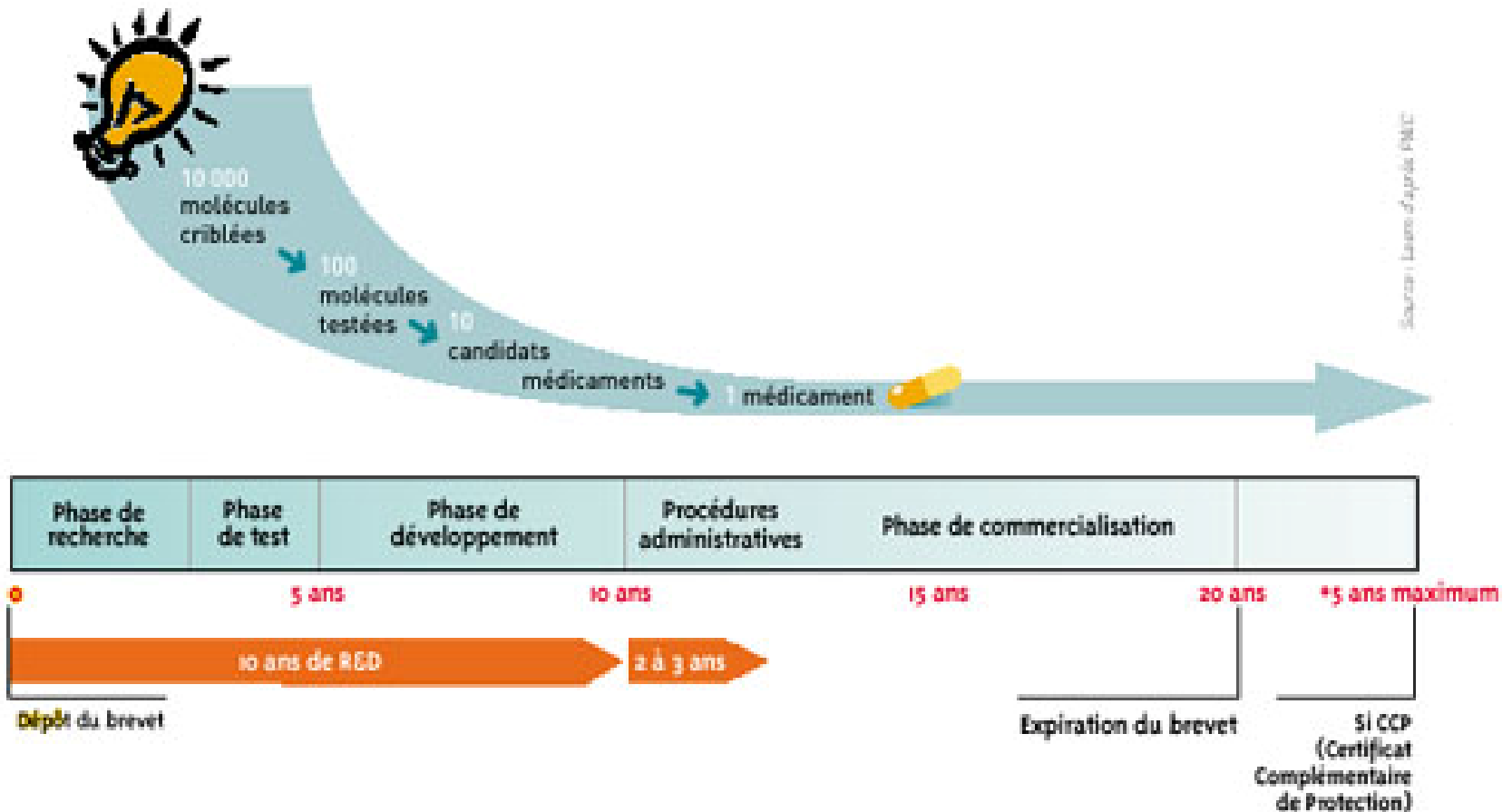
Permet de mieux connaître les effets indésirables sur un plus grand nombre de patients et sur une durée d'exposition plus longue ou d'évaluer une stratégie thérapeutique.

Cette phase est réalisée après l'AMM.

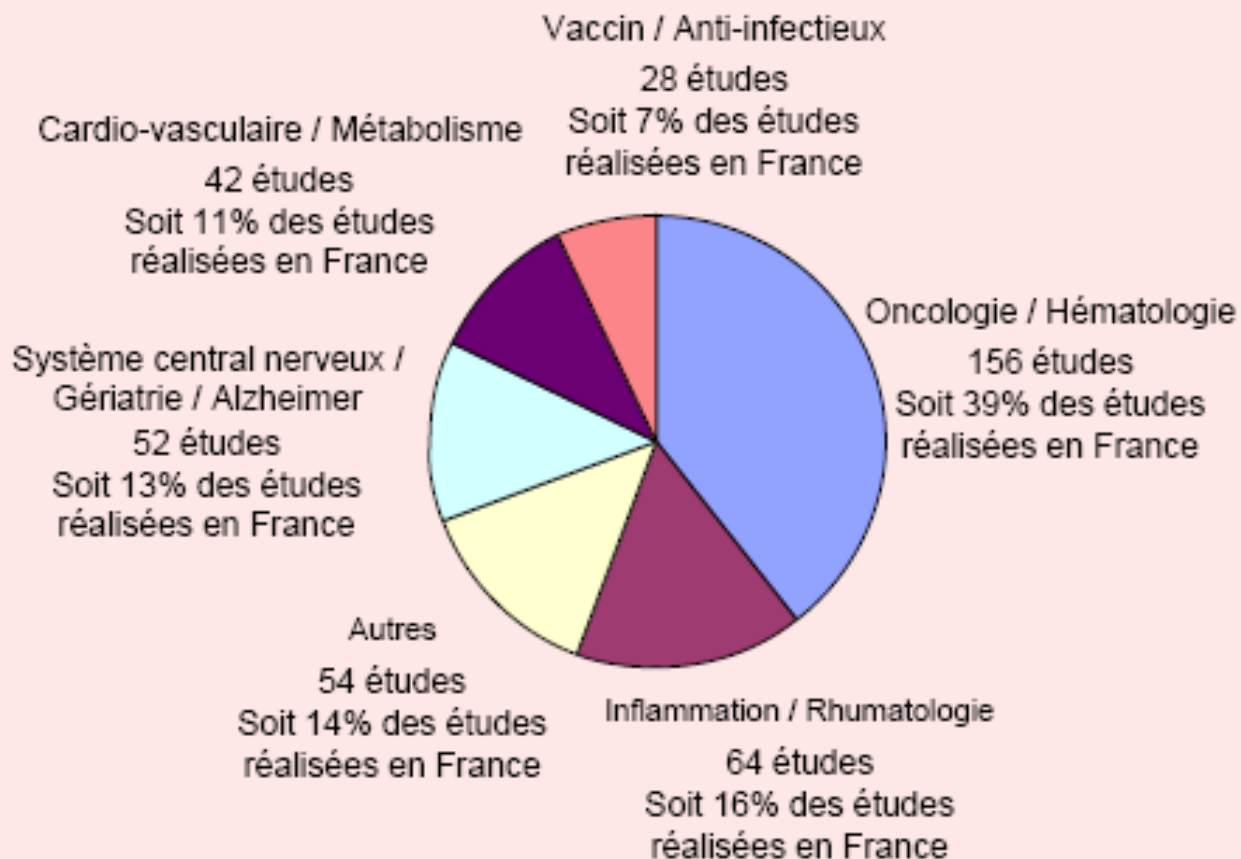
Réalisées dans le pays d'enregistrement, à la posologie et dans l'indication pour lesquels le médicament a été enregistré.

Tout autre programme est un retour aux phases précédentes.

Les Phases

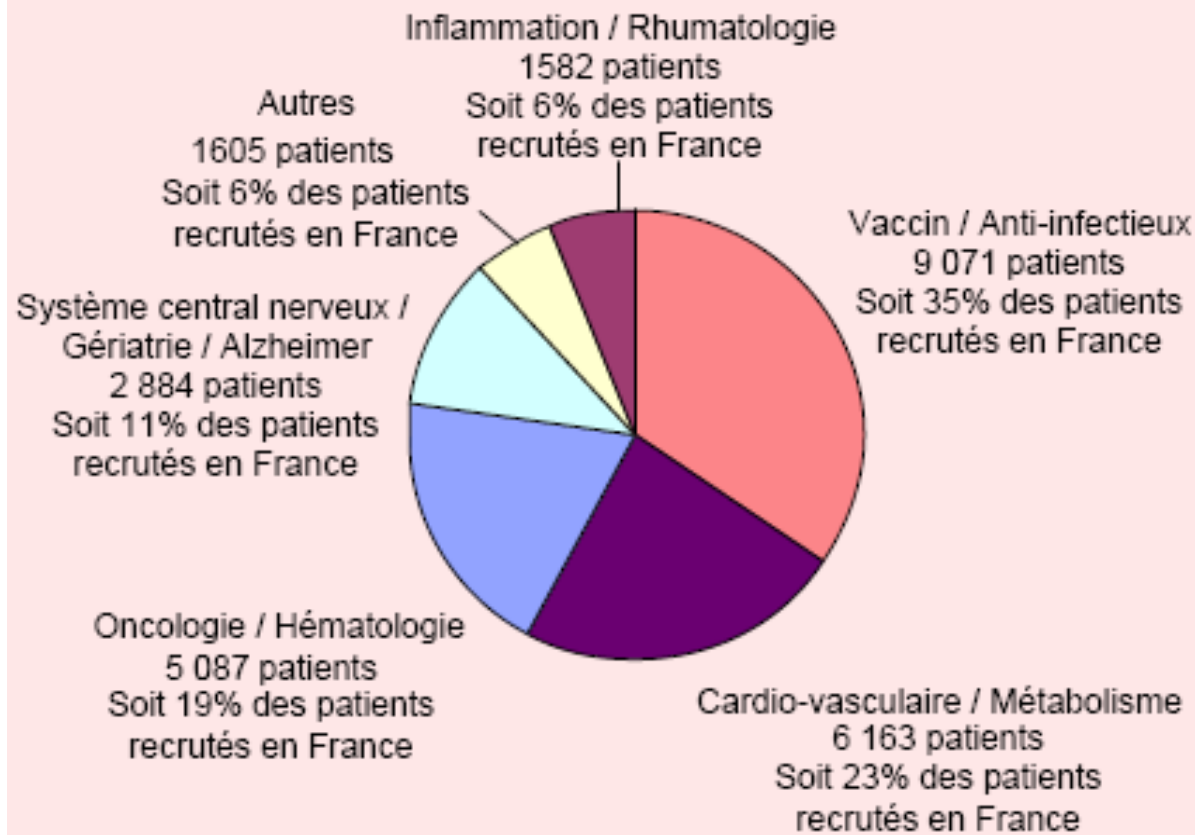


Répartition du nombre d'études en France par aire thérapeutique



Rapport
LEEM Oct 08

Répartition du nombre de patients en France par aire thérapeutique



Rapport
LEEM Oct 08

Phase	Nbr d'études	Nbr de Patients	Nbr de Centres	Nbr moy de Patients par études
Phase IIA	84	1 723	401	21
Phase IIB	61	2579	284	42
Phase IIIA	173	14 518	1 479	84
Phase IIIB	66	6 896	833	104
Autres**	12	676	85	56
Total	396	26392	3082	67

- Rappels sur la recherche clinique
- Réglementation, Acteurs et Organisation

- Le positionnement Ethique
- Les questionnements Ethiques
 - Général
 - Spécifiques

- Loi Huriet Serusclat 1988
- Directive européenne 2001
Harmonisation
Limitée aux médicaments
Normes internationales et Loi Française
- Loi Bioéthique 2004
- Loi Santé Publique 9 Août 2004
Application 2006

- Recherche sur les données
Loi Informatique et libertés
- Recherche sur les prélèvements et produits du corps humain
Loi bioéthique
- Recherche sur les êtres humains
Loi de Santé publique
Thérapeutiques: médicaments, techniques, stratégies
Epidémiologie, Physio, diagnostic, pronostic, coût bénéfice

Recherche sur les êtres humains

- Recherche non interventionnelle:
pas de validation ; Espace, Comité d'éthique ?
- Recherche interventionnelle
 - Recherche biomédicale
 - Recherche soins courants

Recherches biomédicales non interventionnelles

Article R.1121-2

Non fixées à l'avance par un protocole

Pratique courante

Conditions pour les produits de santé

Prescription et utilisation des produits indépendantes de
l'inclusion de la personne dans la recherche

Pas de randomisation

Recherches biomédicales interventionnelles

Article R.1121-1

Médicament

Dispositif médical

Autres catégories de recherches définies par arrêté

Recherche Soins Courants

Art L.1121-1-2° et R.1121-3

Evaluation d'actes ou stratégies prévention, diagnostic ou traitement faisant l'objet de consensus
Risques et contraintes négligeables

Ne rentrent pas dans ce cadre

Recherche sur médicaments

Techniques innovantes ou obsolètes

Stratégie innovante de techniques d'utilisation courante

Circuit

Que CPP (pas tutelles)

Non opposition à tracer (pas de consentement)

LES SUJETS

LES PROMOTEURS

LES INVESTIGATEURS

LES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES

L'AUTORITE COMPETENTE

LES STRUCTURES « ETHIQUE »

Volontaires sains

Patients dans le cadre de leur pathologie

Patients hors cadre de leur pathologie

LE PROMOTEUR = l'entrepreneur de la recherche biomédicale.

- industriels (laboratoire pharmaceutique...)
- établissements de soins (centre hospitalier universitaire, centre anticancéreux...)
- établissements de recherche (INSERM...)
- associations (concernant une pathologie particulière...)
- personnes physiques (un médecin ou un scientifique)
- ...
- Il doit être établi dans la Communauté européenne

Avant la soumission du projet au CPP

Fournir un dossier complet aux investigateurs

Vérifier l'agrément des lieux de recherche si besoin

Assurance spécifique pour l'étude

Convention de recherche avec les médecins (soumis à l'Ordre)

Soumission du projet au CPP + demande d'autorisation à l'Autorité de Tutelle

Attendre l'avis du CPP et autorisation

Après avis favorable et autorisation de l'autorité de tutelle et AVANT la mise en oeuvre de la recherche

Information auprès du directeur d'établissement (convention) et pharmacien hospitalier (dispensation)

Pendant le déroulement de la recherche :

Vérifier la réalité du recueil de consentement

Recueillir les rapports sur les essais

Éventuellement, indemniser les participants

Informé le CPP et l'Autorité de tutelle des modifications substantielles (amendement) et des événements indésirables, arrêt prématuré de cette recherche

L'INVESTIGATEUR = la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche.

(équipe ARC, TEC..)

La présence d'un médecin (Docteurs en Médecine inscrits à l'Ordre) n'est plus une condition sine qua non puisque lorsque la recherche ne comporte que « *des risques négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, elle peut être effectuée sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée* »

Recueillir le consentement (signé) des participants après les avoir informés, oralement et par écrit.

Conserver les formulaires de consentement pendant au moins 10 ans après la fin de l'étude.

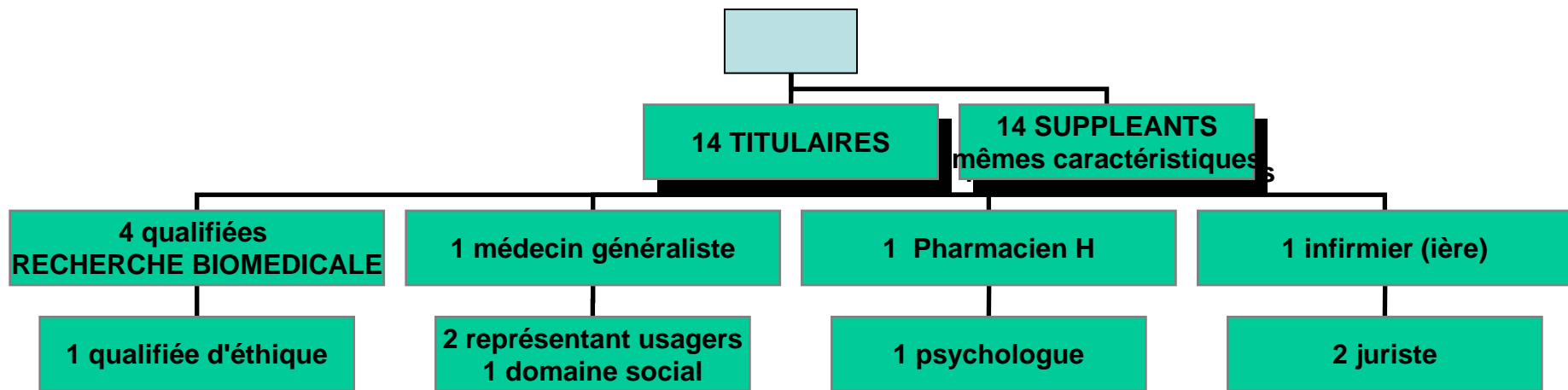
Informar avec précision le promoteur sur les dates de début et de fin d'étude, ceci afin que ces dates soient transmises à l'assureur.

Si investigateur dans un hôpital public ou participant au service public, obligation d'informer son Chef de Service des recherches confiées.

Informar aussi rapidement que possible le promoteur en cas d'événement indésirable grave survenant au cours de la recherche,

A la fin d'un essai, l'investigateur doit établir un rapport daté et signé.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP)



Fonctionnement d'un CPP

- Promoteur adresse le dossier au CPP
- Délai avant séance ; Planning préétabli
- Vérification recevabilité ; Quota ; Enregistrement
- Choix des rapporteurs ; compétence
- 1 par collège ; 1 méthodologiste
- Possible experts ou spécialistes
- Envoi des dossiers ensemble des membres ; Analyse
- Séance : Présentation des rapports ; Discussion
- Délibération
- Avis favorable, défavorable, demande d'informations-modifications

Fondement des avis du CPP

- Protection des personnes, notamment la protection des participants
- Adéquation, exhaustivité et intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé
- Nécessité éventuelle d'un délai de réflexion
- Nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion

Fondement des avis du CPP

- Pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions
- Adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre
- Qualification du ou des investigateurs
- Montants et les modalités d'indemnisation des participants
- Modalités de recrutement des participants.
- Le promoteur doit indiquer dans le protocole si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est prévue ou non

Autorité Compétente: AFSSAPS

CPP	AFSSAPS
<p>PROTECTION DES PERSONNES :</p> <ul style="list-style-type: none">• personnes vulnérables• note d'information/consentement éclairé<ul style="list-style-type: none">• recrutement• sélection• exclusion• indemnisation• fichier des volontaires	<p>SECURITE DES PERSONNES INCLUSES DANS L'ESSAI</p> <ul style="list-style-type: none">• recrutement• suivi• arrêt de l'étude
<p>RECHERCHE :</p> <ul style="list-style-type: none">• pertinence• évaluation du bénéfice/risque• comité de surveillance	<ul style="list-style-type: none">• qualité et sécurité des médicaments• qualité pharmacologique• données non cliniques/protocole• dose• comité de surveillance
<p>MOYENS :</p> <ul style="list-style-type: none">• adéquation objectifs/moyens• qualification des investigateurs• lieux de recherche	

Locales, multi établissement, régional, interrégional

Comités d'éthique

Espaces éthiques

Actions variables, auto saisines ou saisines

Réflexions cas précis, parfois niv individuel

National

Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE)

Réflexions de fond

Avis ; saisines ou auto saisines

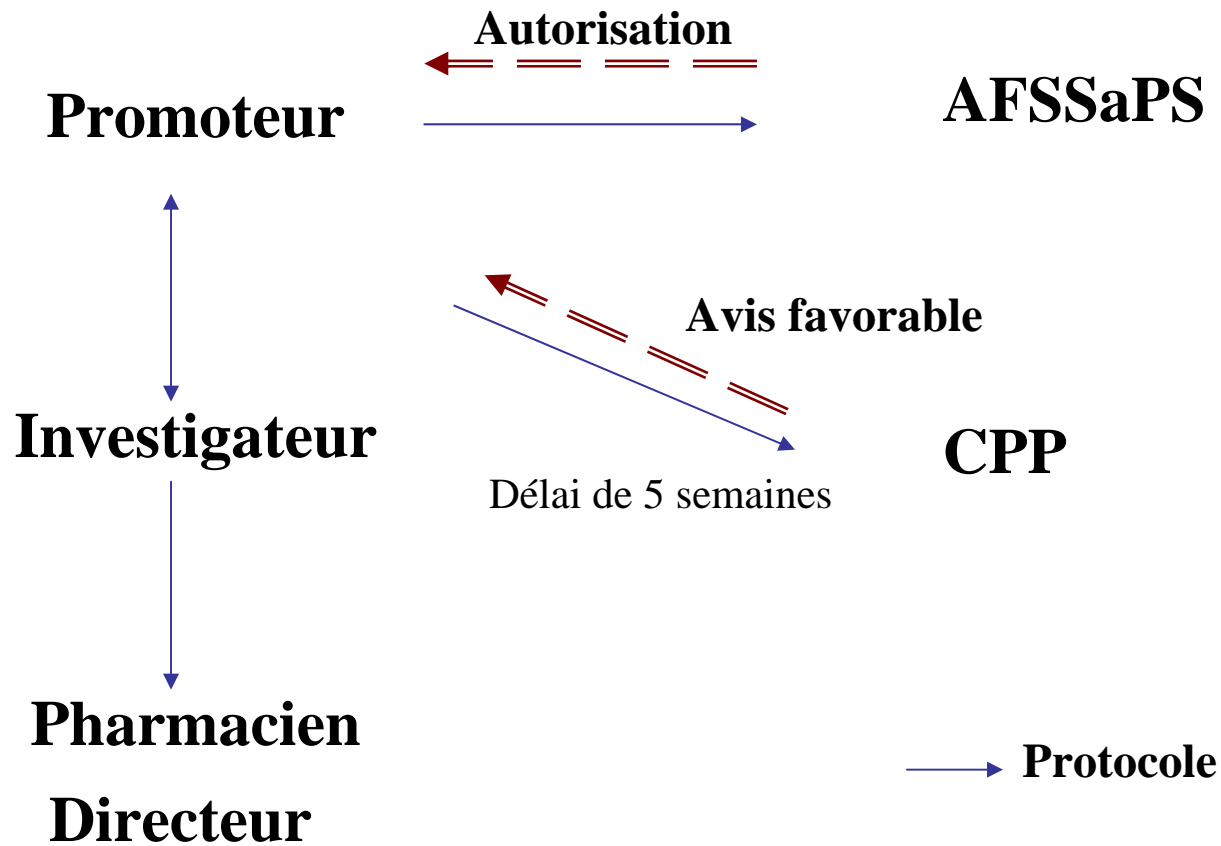
Structures « Ethique »



Internationales

Sociétés savantes
Européennes
Mondiales / OMS

Avant le début de la recherche



- Rappels sur la recherche clinique
- Réglementation, Acteurs et Organisation

- Le positionnement Ethique
- Les questionnements Ethiques
 - Général
 - Spécifiques

La morale

Valeur universelle ; « commande »

La loi

Obligation, sanction

L'éthique

Valeur de la société ; « recommande »

L'inviolabilité et l'intégrité du corps humain

L'autonomie des personnes

Auto détermination du sujet: information et consentement

La primauté des personnes

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime toujours sur les intérêts de la science et de la société

La responsabilité des acteurs

L'équité: accès à la recherche

Auto détermination du sujet

XIXème SIECLE = DEBUT DE LA MEDECINE « EXPERIMENTALE »

les malades des hôpitaux commencent à être soumis à des essais méthodiques

1865 : CLAUDE BERNARD

« **DROIT D'EXPERIMENTER SUR L'HOMME POUR ACQUERIR UNE CONNAISSANCE, A LA CONDITION STRICTE QUE CELA N'ENTRAINE AUCUNE SOUFFRANCE NI AUCUN INCONVENIENT CHEZ LE SUJET EXPERIMENTE** »

1900 Code d'Éthique des Médecins Prussiens

« *LORSQU 'ON PROPOSE A UN MALADE UN TRAITEMENT NOUVEAU, ON DOIT L 'INFORMER QU 'IL S 'AGIT D 'UN TRAITEMENT EXPERIMENTAL* »

1931 Allemagne

INTERDICTION D'EXPERIMENTER SUR L 'HOMME DANS LE CAS OU LE CONSENTEMENT DU SUJET N 'A PAS ETE OBTENU

1. **Obtenir le consentement volontaire du malade.**
2. **Fournir des résultats importants pour le bien de la société**, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner.
3. Entrepris à la lumière **d'expérimentation animale et des connaissances les plus récentes.**
4. Connaissance de l'essai pour **éviter toute contrainte physique ou morale.**
5. **Pas si risque de mort ou d'infirmité** sauf peut-être si les médecins eux-mêmes participent à l'essai.
6. Le niveau de risque pris < importance humanitaire du problème posé.
7. Eviter **tout effet secondaire à long terme après la fin de l'essai.**
8. **L'essai devra être dirigé par des personnalités compétentes.**
9. **Liberté de décider d'arrêter l'essai.**
10. **Arrêt de l'essai par l'expérimentateur** si risque d'entraîner la mort ou une infirmité aux malades.

Déclaration Helsinki

Limite de l'utilisation du placebo (art 29) : remodifié en 2001 ; uniq si pas de traitement ayant fait leur preuve

Transparence financière des investigateurs (art 22)

Obligation de publier les résultats même si négatifs (art 27)

Déclaration Helsinki (révision 2008 Séoul)

- Art 5: Accès à la recherche des populations sous-représentées
- Art 9: Protection des populations vulnérables
- Art 10: Caractère non soustractable des standards
- Art 14: Accès au produit post-essai en cas de bénéfice
- Art 15: Importance du Comité d'Ethique
- Art 17: Relation obligatoire entre l'exposition d'une population vulnérable et l'espérance de bénéfice
- Art 18: Analyse préalable des risques sur la base des études antérieures
- Art 22: Principe in tractable du caractère individuel du consentement
- Art 24: Options alternatives pour le recueil du consentement
- Art 33: Information post-étude sur les bénéfices éventuellement observés, en rapport avec la possibilité d'accès aux soins.

- Rappels sur la recherche clinique
- Réglementation, Acteurs et Organisation

- Le positionnement Ethique
- Les questionnements Ethiques
 - Général
 - Spécifiques

Orphelins, handicapés mentaux, prisonniers, vieillards ...

1963 - Jewish Chronic Disease Hospital - New York,
Transplantation par des médecins des cellules cancéreuses chez 22
vieillards tenus dans l'ignorance, dans le cadre d'une recherche sur
l'immunité du cancer.

1966 - H.K. Beecher
étude sur travaux publiés par la presse médicale anglo-saxonne,
proportion alarmante de protocoles expérimentaux bafouant les
principes éthiques.

1970 - Tuskegee Syphilis Study

évolution de la maladie dans un groupe de 400 noirs d'Alabama.
ne connaissaient pas la nature ni le nom de la maladie
ne recevaient aucun traitement

Entre 1941 et 1975 - Suède

60.000 personnes stérilisées de force

PUBLICATIONS : « Publish or perish »

Publications de résultats négatifs

Fraude par omission: méthodologie inadaptée

Fraude volontaire:

- correction de données ou de résultats,
- données inventées (banques de prélèvements, 250/908 même DDN)

- modification des méthodes d'analyse, tests, durée d'évaluation
- non recueil de consentement, passage CPP (thèse ..)

- plagiat

- « vol »

Prévention :

Prise de conscience des auteurs

Visibilité des essais dès leur dépôt / répertoire

Mise à disposition des données après publication

Dossier médical personnel

Qualité et fiabilité du monitoring ; audit ; inspection

Connaissance et suivi de l'activité des investigateurs (réels ?)

Sanction pénale (faux et usage de faux, escroquerie, subornation de témoins, mise en danger de la vie d'autrui, recel, négligence ...)

Plainte des patients

Communication auprès de la communauté scientifique

Liens financiers et Conflits d'intérêt (parfois non financiers)
Subvention ? Indépendance ?

GSK: Limite à 150 000 \$ les versements individuels aux leaders d'opinion

Manque de transparence des rémunérations des investigateurs
(directive européenne 2001)

DIFFERENTES METHODOLOGIES POUR REALISER UN ESSAI THERAPEUTIQUE

Traitement A efficace à 60% des cas : Bien ?

Étude **contrôlée** :

le produit expérimental est comparé soit à un placebo soit à un produit de référence

2 bras ou plus

en parallèle / Cross over / intra individuelle

Répartition ?

Étude **randomisée** : les participants sont répartis dans différents groupes par tirage au sort

Suivi: double aveugle, simple aveugle, ouvert

Pertinence scientifique (revue, études antérieures..)

Exploitation des résultats: statistiques
calcul du nombre de sujets nécessaires, puissance suffisante
Analyse intermédiaire, sous groupe

Faisabilité: inclusion, compétences, moyens techniques et \$

Réalisation: assurance qualité, traçabilité, éléments preuve

Le PLACEBO

Si pas de traitement standard recommandé

Selon le délai du protocole

Pas de perte de chance

Intérêt en pharmacologie / Effet placebo

Souvent traitement standard + placebo
vs traitement standard + nouvelle molécule

Bénéfice et Risque par définition **+/- inconnu** (objectifs de la recherche)

Le risque 0 n'existe pas: où mettre la barre du risque toléré ?

Raisonnement **court terme, moyen et long terme** ??

Difficulté d'appréciation –zones frontières

Varie suivant **la pathologie** (autres thérapies possibles ?), suivant les **personnes**

Impact sur **le recrutement** des sujets

Nouvelle Loi : Plus de BID-SBID mais **rapport bénéfique/risque favorable**

Bénéfice / Risque: Perceptions

Perception du Niveau du risque

Risque 7% survenue cancer sein et colon - Concordances

Colon => Sein	faible	modéré	important	Très important
Faible	1	1		
Modéré	2	5	1	
Important	1	1	13	
Très important		4	1	2

Bénéfice / Risque: Perceptions

2- Préférences - Facteurs

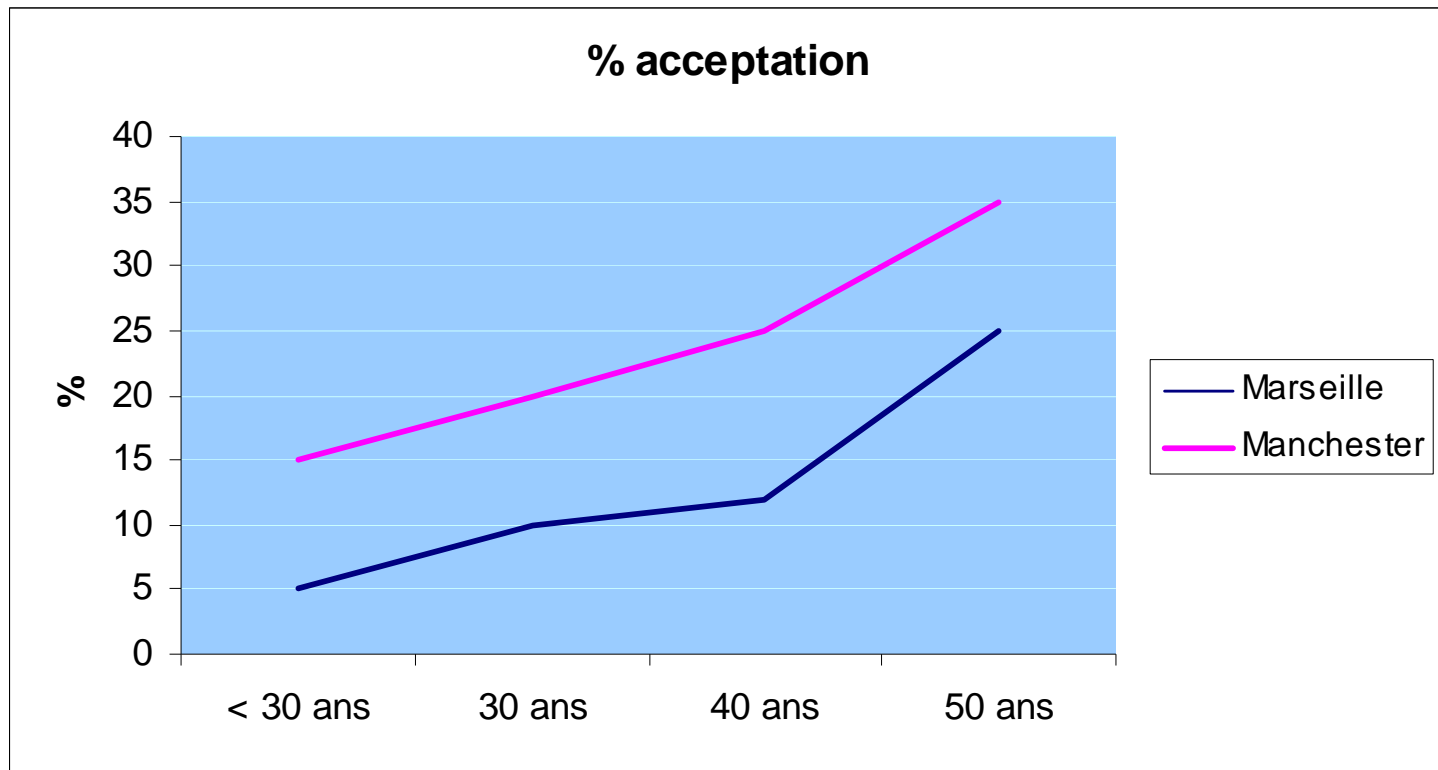
Efficacité ou tolérance - Concordances

Trait A/B => Chir / R-C	E+ / T-	E- / T+
E+ / T-	7	4
E- / T+	9	7

Bénéfice / Risque: Perceptions

2- Préférences - Facteurs

Mammectomie prophylactique



appropriée,

sincère,

objective,

pertinente

et compréhensible

QUALITES

LOYALE : pas travestir, masquer réalité ou incertitudes

CLAIRE : compréhensible (à vérifier) ; rechercher besoin éventuel informations complémentaires

APPROPRIEE - PERSONNALISEE :

Au malade : familial, socio profess, médical antérieur, psychologique, culturel, spirituel, vécu antérieur ...

A la maladie : bénigne/maligne ; aiguë/chronique ; complication/rémission

Au traitement : modifications, arrêt

Aux circonstances : « bon moment »

Au pronostic : connu/soupçonné/ignoré;favorable/défavorable

- Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, **le consentement libre** (sans contrainte), **éclairé** (information préalable, compréhension), **exprès** (explicite) **de celle-ci doit être recueilli, par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers.**
- Pour cela, une **information orale ET écrite** est donnée par le médecin responsable de la recherche (dit «investigateur»). Cette information doit contenir certaines mentions obligatoires.

Objectif, Méthodologie, Durée de la recherche

Bénéfices attendus, Contraintes et risques prévisibles

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

Éventuelles alternatives médicales :

place de la recherche par rapport au soin

Modalités de prise en charge prévues :

fin de recherche, arrêt prématuré, en cas d'exclusion

Droit de refuser de participer ou de retirer son consentement à tout moment, « sans encourir aucune responsabilité ni préjudice de ce fait »

Information et Consentement

Compréhension de l'information ? Nécessité légale (US) ?

Modalités de délivrance ?

Délai de réflexion ?

Nouvelles informations ?

Résultats globaux ?

Consentement réel ?

Initial et au cours de l'étude ?

- Rappels sur la recherche clinique
- Réglementation, Acteurs et Organisation

- Le positionnement Ethique
- Les questionnements Ethiques
 - Général
 - Spécifiques

- Rapport Bénéfice Risque défavorable
- Raisonnement bénéfice sociétal

- Quel niveau de risque est « tolérable » ?

- Motivation financière

- Conduite à tenir si découverte anomalie

Catégories de personnes vulnérables

en raison d'un état de santé : femmes enceintes
ou d'une situation sociale (capacité à donner un consentement éclairé)
ou qui pourraient être soumises à des pressions :

- les mineurs,
- les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement,
- les personnes privées de liberté,
- les personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que celles de la recherche
- les personnes hospitalisées contre leur gré.

Populations vulnérables

Ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches que si :

Importance du bénéfice escompté justifie le risque prévisible encouru

OU

Justifié / bénéfice escompté pour personnes même situation

ET si recherches efficacité comparable impossible sur une autre
catégorie de population

ET risques, contraintes minima.

Mineurs : 1° Pas possible sur majeurs

Tous : ne pas passer outre leur refus

Personnes hors d'état de donner un consentement

Enfant, démence, coma ...

Equilibre à trouver entre Autonomie et Bienfaisance

Tenir compte de l'intérêt et le positionnement connu de la personne avant la sienne

Personne de confiance, famille quand conflit

Délai de réflexion: urgences

Recherche Cancérologie – Soins Palliatifs

Cancérologie Phase I : patients malades mais pas de bénéfice individuel ..

même si espéré ++ par les patients ; Patients en n° ligne

Problématique oncopédiatrique : parents demandeurs de protocoles en ignorant éventuelles souffrances pour leur enfant

Particulièrement vulnérable, parfois âgé

Toujours anxieux

Parfois mal informés de la gravité même de la maladie

Prêt à participer à des essais sans bien comprendre le but, la portée, garde l'espoir tirer un certain bénéfice

Terminologie note information (décès, espérance, palliatif ..)

Recommandations CCNE (avis 73) :

Ni mentir, ni anéantir tout espoir

Prendre en compte capacité du discernement du patient

Contrat réciproque de confiance

Rôle important de la famille

Evaluation de la qualité de vie

Accès à la recherche .. et aux avancées

PROBLÈME DE LA RECHERCHE DANS DES PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT

Expérimentation sur des populations pauvres, ou dépendantes, des traitements médicaux dont les principaux bénéficiaires sont ensuite les populations à bon niveau de vie des pays riches
VIH, Vaccins, antibiotiques ..

Problème plusieurs fois dénoncé et même interdit dans la dernière version de la déclaration d'Helsinki (Édimbourg 2000)

Illettrisme, Autre culture, Niveau social différent
Mais référentiels communs (BP)

Accès à la recherche .. et aux avancées

Recommandations CCNE (avis 78) :

Veiller que les pays concernés identifient leurs propres priorités véritables

Maintenir les critères éthiques si possibilité moyens limités selon les ressources

Tenir compte des spécificités culturelles

Partenariat réel Nord/Sud équitable avec respect mutuel

Inscrire dans la durée l'accès aux soins et à la recherche

Accès à la recherche .. et aux avancées

Y PLETAN – PFIZER – Journée éthique Maurice Rapin 2008

- Ne pas exclure les PED de la recherche clinique industrielle
- A l'opposé, ne pas miser l'essentiel des développements sur la contribution des PED (représentativité)
- Ne pas modifier les standards biomédicaux globaux, les adapter aux conditions (ou renoncer à l'essai à l'extrême)
- Assurer la traçabilité de toutes les étapes: modalité de recrutement, de consentement, avis éthiques et réglementaires (de toutes façons elle est nécessaire pour toute visée réglementaire)
- Avoir des politiques de financement claires et transparentes, sans excès, ni abus dans les 2 sens
- Communiquer pro-activement (condition pathologique, bénéfices, risques, limitations à l'accès ultérieur, indemnisation, responsabilités, information sur les résultats) et largement (patient, famille, communauté, autorités)
- Associer d'autres actions durables ou pérennes dans le pays ou la région: formation de soignants, supports pédagogiques, éducation sanitaire, soins primaires, support aux ONGs

Contraintes plus juridiques (encadrement) qu 'éthiques

Paradoxe ?

Loi = obéissance mécanique

Ethique = individuelle, plurielle, complexe

Loi nécessaire mais non suffisante

Ethique : réflexions générales, loi, CPP,
chacun dans sa pratique quotidienne ++
information > consentement

Confusion entre :

signature, consentement, information et responsabilité

Formations à l'éthique :

Formation initiale ?

Formation continue:

Sensibilisation / Cafés Ethiques, réflexions services,
DU, Master, Thèse ..

Pratiques quotidienne

Formation à l'éthique:

Savoir poser les bonnes questions
(moins apport de solutions clés en main)

Une prise en compte tardive et encore incomplète du Sujet

Un cadre législatif et Bonnes Pratiques bien défini, mais en pratique, difficultés d'application

Chaque recherche reste un cas particulier

Perceptions varient et évoluent: Comités, professionnels de santé, patients

Une notion d'éthique assez large et de nombreuses dérives possibles.

Chaque acteur de la recherche a sa place propre pour le respect éthique

DISCUSSION ECHANGES

Merci de votre attention

collomp.r@chu-nice.fr