

DES MIT Oct 21 Thématique 27

Principaux points à retenir

Vincent Le Moing

Marie-Caroline Meyohas

Le bonheur est une recherche. Il faut y employer l'expérience et son imagination. Rien ne paie de façon plus certaine.

Voyage en Italie, Jean Giono.

Objectifs généraux de la recherche en infectiologie



Recherche fondamentale:
microbiologie, immunologie, pharmacologie = physiopathologie



Recherche translationnelle



Recherche clinique = processus d'amélioration continue du soin

La recette d'une bonne recherche

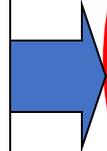
- Une bonne question
- Une bonne méthode
- Une bonne valorisation

Une bonne question

- Bon sens clinique, l'apport du clinicien est indispensable à la recherche en médecine; il est le meilleur juge de la pertinence de la question
- Créativité, imagination
- Revue de la littérature bien conduite (y compris Clinical trials et preprints), la question doit être non ou imparfaitement résolue
- Une seule question principale: objectif, CJP, NSN...

Principe d'équipoise (ambivalence)

Le traitement pris actuellement par le patient ou qu'on propose habituellement dans son cas présente des imperfections significatives.



On ne sait pas
si le nouveau traitement
fera mieux ou moins bien
que le traitement actuel ou habituel
en terme de
rapport bénéfice-risque.

C'est un problème éthique quotidien en pratique médicale
C'est un principe éthique qui doit guider la recherche

Qu'en est-il de l'équipoise dans un essai de non-infériorité?

- A quoi bon essayer un nouveau médicament dont on pense qu'il est aussi efficace (ou pas moins efficace) que le traitement de référence ?
- Pour respecter le principe d'ambivalence, il faut idéalement que ce nouveau traitement apporte un **avantage évident dans la prise en charge** du patient:
 - tolérance meilleure
 - modalités plus simples (voie orale, traitement court...)
 - accessibilité plus aisée, coût plus faible
- Les essais de non infériorité sont souvent détournés de leur objectif premier... mais ils sont le seuls moyens de comparer deux traitements ou stratégies *a priori* équivalents

L'équipe doit être consensuelle et durable

- Comité scientifique et comité indépendant
- Promoteur et assureur
- CPP
- Autorités compétentes (HAS, ANSM)

mais aussi...

- Communauté scientifique et médicale:
 - pressions amicales
 - publications potentielles
- Associations de patients
- Médias

et surtout...

- Investigateur (et médecin référent du patient)
- Patient (faire avec lui la synthèse du formulaire d'information...)

et enfin, ce consensus doit durer: délai entre conception et publication peut être > 6 ans...

Une bonne méthode

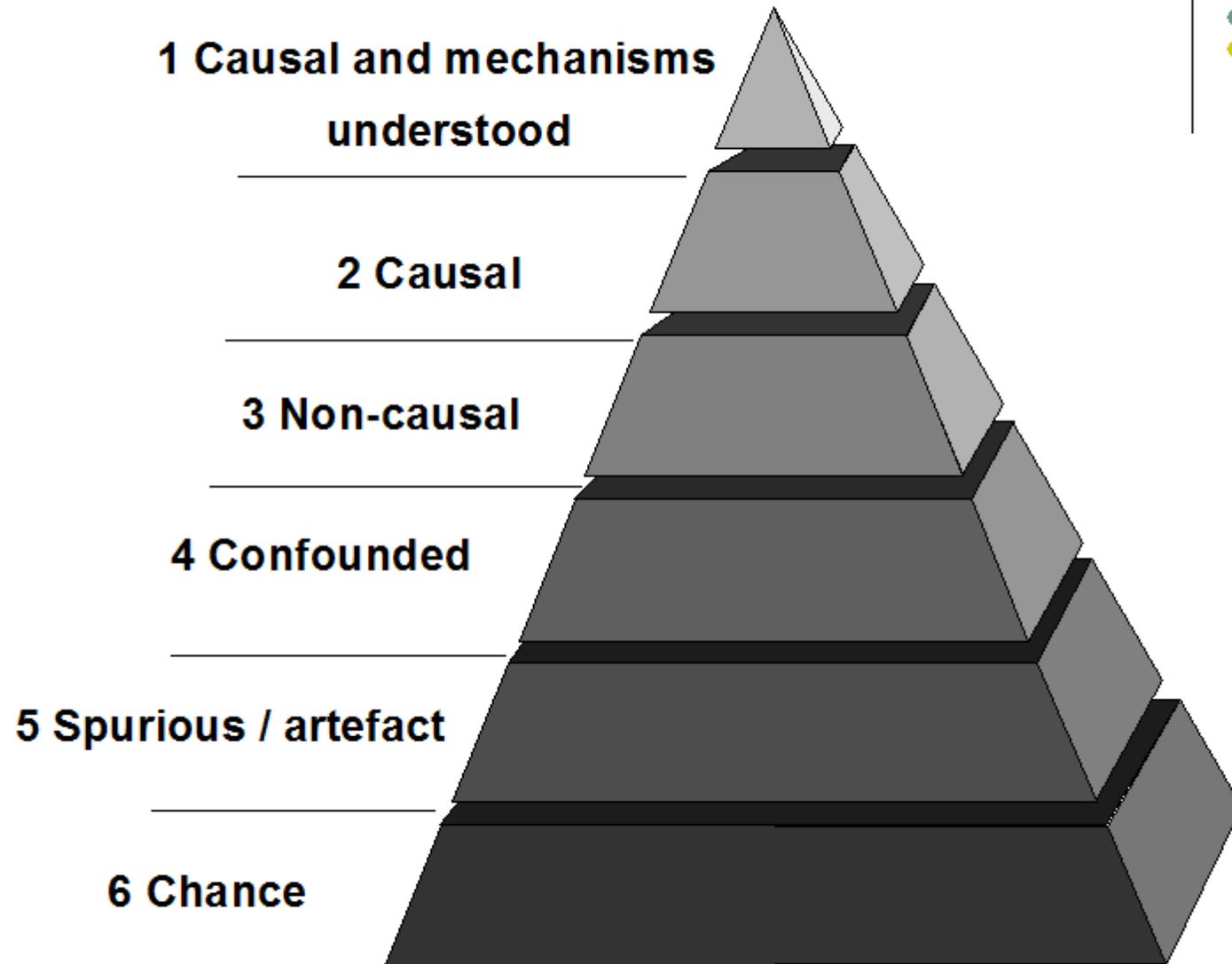
- Appui spécialisé indispensable pour la plupart des recherches y compris rétrospectives
- Sont indispensables pour toutes les études cliniques... et sans doute fondamentales:
 - CJP: déduit de l'objectif principal, il détermine le NSN; il doit être valide et objectif
 - Population pertinente: incluable sans trop de difficulté, celle qui bénéficiera du nouveau traitement s'il est efficace, limiter au strict minimum les exclusions
 - Bien définir (et recueillir) le JO
 - Recueil large des facteurs de confusion
 - possibilité de stratifier sur les principaux dans les essais randomisés

Niveaux de preuve scientifiques

exemple de gradation

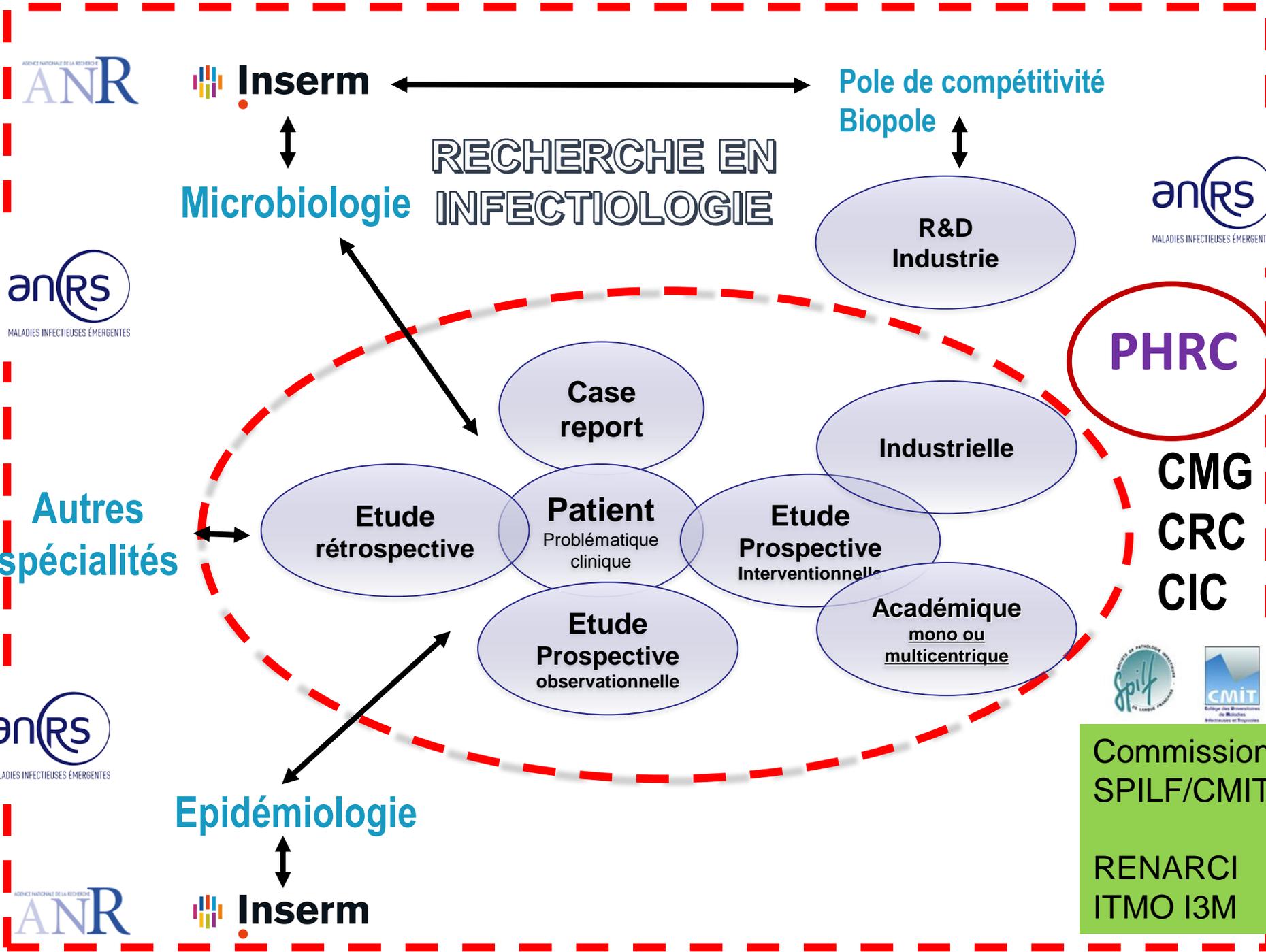
1. Grands essais comparatifs randomisés de méthodologie indiscutable; méta-analyses bien conduites.
2. Petits essais comparatifs randomisés; grand essai randomisé avec problèmes méthodologiques; études prospectives bien menées; études cas-témoin avec cas incidents et témoins représentatifs.
3. Etudes comparatives moins robustes.
4. Séries de cas, consensus d'expert.

Figure 5.13 The pyramid of associations



Méthode: les principaux écueils

- Surestimer la faisabilité et les potentiels d'inclusion
- Cas-témoin: choix de témoins représentatifs de la population dont est issue les cas, biais de mémorisation
- Cohortes: rétrospectives ou prospectives
 - Question mal posée
 - Population mal définie: critères et moment d'inclusion (J0) imprécis
 - Recueil imparfait des facteurs de confusion
 - Les biais d'indication sont difficiles sinon impossibles à contourner
- Essais cliniques:
 - Population trop différente de la « vraie vie »
 - Manque de puissance
 - ITT, perdus de vue et biais de classement favorisent la conclusion de non infériorité
 - La plupart des question cliniques ne sont pas accessibles à cette méthodologie (maladie rare, intervention non contrôlable, question complexe...)



Une bonne valorisation

- Il n'est pas éthique de ne pas faire connaître des résultats possiblement importants pour la pratique, y compris des résultats négatifs
- Une recherche non publiée, c'est du temps perdu
- Suivre Strobe (cohortes) ou Consort (essais cliniques)
- Toutes les étapes du parcours professionnel, y compris le concours de PH, comportent une évaluation des publications
- Les congrès sont l'occasion d'échanges informels fructueux

Et une bonne éthique de la recherche

- Procédures invasives uniquement justifiées par l'état de santé du patient = *primum non nocere*
- Equipoise
- Information
- Consentement ou non opposition
- Anonymisation
- Avis d'un CPP ou d'un comité d'éthique
- Faire savoir

Principes et devoirs d'éthique

4 principes indépendants

Bienfaisance

*Aegrotis salus
suprema lex*

Non
malfaisance

*Primum non
nocere*

Autonomie

Libre choix

Justice
Égalité
Equité

Autres principes

Proportionnalité
Solidarité
Gratuité
Inviolabilité
Non patrimonialité
Valeur sacrée de la vie
Secret médical
Droit à la recherche

Bilan éthique provisoire de la pandémie

Toujours garder **l'éthique du soin chevillée au corps** et refuser une éthique de l'exceptionnel.

Une attention particulière à l'injustice et l'équité tant les intérêts individuels, les obligations professionnelles et le bien commun entrent en tension

Plus de **démocratie sanitaire**: légitimité des processus décisionnels et acceptabilité

La nécessité du récit pour que le jour d'après ne ressemble pas au jour d'avant. Ethique narrative.

Résistance: vers une éthique de la transgression !

La méthodologie dans la décision éthique est-elle possible ?

Clarifier le problème
Qui a l'information?
Bénéfices/risques

Chercher les repères juridiques
Connaître la loi

Décision éthique
Compromis entre
1+ 2+ 3+ 4+ 5

Chercher les repères moraux
ses convictions personnelles

Chercher les repères déontologiques
Règles de conduite d'une profession

Chercher chartes et recommandations
Droits et devoirs des personnes qui reçoivent des soins