

CHAPITRE III

ETHIQUE DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT DES ETRES HUMAINS

Marie-Charlotte Bouësseau, Gilles Landrивon

Chercheurs et promoteurs doivent avoir présentes à l'esprit les questions éthiques que toute recherche impliquant des êtres humains est susceptible de soulever. Il est donc de leur responsabilité d'anticiper ces questions avant même la rédaction du protocole. Un comité d'éthique de la recherche (CER) indépendant évaluera le protocole avant son autorisation et sa mise en œuvre. Il peut solliciter des amendements au protocole initial. Il sera également tenu informé du déroulement de l'étude par l'investigateur principal. Ce chapitre présente les principes fondamentaux de l'éthique auxquels une recherche impliquant des êtres humains doit se référer. L'objectif n'est pas d'entrer dans le détail de la constitution et du fonctionnement d'un comité d'éthique, ni de commenter la réglementation sur la recherche clinique actuellement en vigueur mais d'évoquer les questions que tout chercheur devra se poser avant de conduire une recherche.

Plan du chapitre

APPLICATION A LA RECHERCHE DES PRINCIPES ETHIQUES FONDAMENTAUX

A - Le principe de bienfaisance consiste à maximiser les bénéfices de la recherche

B - Le principe hippocratique de non malfaisance (*primum non nocere*) consiste à minimiser les risques inhérents à toute recherche

C - Le principe du respect de la dignité des personnes qui acceptent de participer à la recherche s'applique en particulier au respect de leur autonomie de décision dont découle le processus de consentement libre et éclairé et au respect de la vie privée dont découle la confidentialité des données personnelles.

D - Le principe de justice dont l'application à la recherche implique de:

- développer des priorités de recherche nationales répondant aux priorités de santé des populations
- favoriser le partage des bénéfices en particulier lorsqu'il s'agit de recherche internationale
- respecter la transparence et l'accès à des données scientifiques de qualités (registres, publications, etc.)
- assurer la participation de tous les acteurs concernés (associations de patients, etc.)

E - La recherche internationale

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

APPLICATION A LA RECHERCHE DES PRINCIPES ETHIQUES FONDAMENTAUX

Toute recherche impliquant des êtres humains (sains ou malades), qu'il s'agisse d'essais cliniques, de recherches épidémiologiques, d'étude en psychologie ou en sciences sociales, peut soulever des questions éthiques. Celles-ci devront toujours être envisagées par le chercheur et le promoteur de la recherche dès la phase initiale d'élaboration du protocole. Il existe dans la plupart des pays des réglementations (législations, lignes directrices, etc.) qui encadrent ces activités de recherche ; il existe également des normes internationales et des codes de déontologie professionnelle (voir annexes). L'investigateur devra en prendre connaissance et les respecter ; une formation à l'éthique de la recherche est donc souhaitable pour les professionnels qui participent à ce type de travaux. Le chercheur principal doit également se référer à un CER (Comité d'Ethique de la Recherche) pour une évaluation préalable du protocole de recherche, dans chacun des pays où celle-ci doit être mise en œuvre.

L'évaluation éthique des protocoles de recherche et les cadres normatifs internationaux et nationaux repose sur des principes éthiques fondamentaux, formulés au lendemain de la deuxième guerre mondiale dans le Code de Nuremberg puis la déclaration d'Helsinki ainsi que de nombreuses lignes directrices telles que celles des Conseils des Organisations Internationales des Sciences médicales ou de l'Organisation mondiale de la Santé (voir annexe).

A - Maximiser les bénéfices de la recherche

La recherche est justifiée par l'hypothèse d'un bénéfice pour la santé de la population ; il peut s'agir de nouvelles données scientifiques, nouvelles stratégies diagnostiques, nouveaux traitements, nouveaux vaccins, etc. Le protocole de recherche est conçu pour fournir des données scientifiquement valides et généralisables. Le bénéfice attendu doit être comparé avec les risques encourus par les sujets impliqués dans l'étude et pour la communauté à laquelle ils appartiennent (rapport risques/bénéfices).

Dans les cas où le bénéfice est essentiellement escompté pour la collectivité (ex. essais cliniques de phase I, voir chapitre 7), le risque pour les participants devra être d'autant plus faible que le bénéfice individuel est proche de zéro. Dans d'autres cas, on peut espérer un bénéfice pour les participants de l'étude, il sera comparé aux risques potentiels. Dans tous les cas, le bénéfice attendu de la recherche doit être clairement expliqué à tous les participants (voir processus de **consentement libre et éclairé**). Il arrive que le bénéfice d'un nouveau traitement apparaisse avant la fin de l'essai, celui-ci devra alors être arrêté pour

permettre à tous les participants y compris ceux du groupe contrôle de bénéficier de ce nouveau traitement.

B - Minimiser les risques inhérents à toute recherche

Les risques encourus sont de différents types:

- dommages physiques, dus aux complications d'un nouveau produit pharmaceutique ou d'une nouvelle technologie,
- dommages psychologiques, comme le stress, l'atteinte à la vie privée par rupture de la confidentialité et la discrimination sociale qui peut s'ensuivre.

Les risques doivent être distingués des contraintes et désagréments tels que le fait de subir un prélèvement sanguin ou de donner du temps pour répondre à un questionnaire. Les dommages soufferts par un participant sont sous la responsabilité du promoteur de la recherche qui devra les pallier. C'est le rôle des "*Data Safety Monitoring Boards*" (DSMB) (Conseils de contrôle des données et de la sécurité –voir annexes) de détecter au plus vite les effets indésirables de nouveaux médicaments sur la base des informations transmises par les investigateurs principaux, afin qu'ils soient corrigés dans les meilleurs délais. Dans certains cas, l'essai clinique sera interrompu pour des raisons de sécurité.

Les désagréments sont le plus souvent prévisibles et peuvent faire l'objet d'une indemnisation des participants (ex. prise en charge des frais de transport et indemnisation du temps passé). En aucun cas une indemnisation ne sera considérée comme un bénéfice de la recherche pour le participant.

Risques et désagréments font l'objet d'une information claire, transmise aux participants potentiels avant leur inclusion dans l'étude.

Il s'agit donc d'**optimiser le rapport risques/bénéfices pour les participants à la recherche et la population à laquelle ils appartiennent**. Une attention particulière sera portée aux personnes se trouvant en situation de vulnérabilité en raison de leur âge (personnes mineures ou âgées), leur condition de santé (personnes affectées de troubles mentaux ou de conscience), leur situation sociale (personnes privées de liberté, marginalisées, analphabètes ou en situation de grande pauvreté); plus généralement on devra assurer une protection particulière des personnes dont l'autonomie de décision est insuffisante pour assurer la validité du processus de consentement libre et éclairé.

L'évaluation éthique d'un protocole de recherche commence par la vérification de sa pertinence scientifique. Selon l'adage "ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique" on évitera d'exposer des participants aux risques d'une recherche dont la pertinence scientifique n'est pas avérée ; on évitera aussi de consacrer des ressources humaines et financières à des recherches futiles ou dont l'impact probable sur la santé est négligeable.

C - Respecter la dignité des personnes

- Respect de l'**autonomie de décision**: processus de consentement libre et éclairé

Le processus de consentement libre et éclairé doit être à la fois dynamique et interactif, il doit permettre une décision libre de toute coercition, reposant sur une information complète, transparente, compréhensible et adaptée à la personne à laquelle elle s'adresse. Ce processus et les moyens de support utilisés (document écrit, support visuel, etc.) doivent être décrits et évalués par le CER (voir annexe). La décision est authentifiée le plus souvent par un document écrit, signé par le participant; en tout état de cause le consentement devra être exprès (exprimé de manière formelle). Lorsque le participant à la recherche est une personne mineure, son assentiment sera recherché sur la base d'une information adaptée ; le consentement des parents ou du tuteur légal étant requis. En cas de personnes analphabètes ou illettrées, le recours à un tiers sera nécessaire. Bien entendu l'information et la décision de la personne de participer ou non seront exprimés dans une langue que celle-ci maîtrise.

Le processus de consentement libre et éclairé doit tenir compte du contexte socioculturel particulier dans lequel la recherche se déroule. Par exemple, dans certains cas, l'information et l'avis de la communauté devront précéder la décision de l'individu. Le temps nécessaire à ce processus est variable, il doit être suffisant pour permettre une bonne compréhension:

- des risques et bénéfices potentiels,
- des modalités de prise en charge d'éventuels dommages dus à l'étude,
- de la durée, des modalités de déroulement, des contraintes et éventuelles indemnités,
- des objectifs de la recherche et des alternatives de traitements,
- de la méthodologie (randomisation, double aveugle, utilisation de placebo, etc.),

- de la possibilité pour le participant de modifier sa décision et retirer son consentement à n'importe quel moment sans préjudice pour lui,
- des mesures garantissant la confidentialité des données personnelles,
- de la possibilité de recherches ultérieures, par exemple de l'utilisation d'échantillons de prélèvements et la constitution de biobanques,
- et des sources de financement de la recherche.

- **Respect de la vie privée:** confidentialité des données personnelles

La confidentialité des données personnelles est un principe de l'éthique médicale déjà explicité par le serment d'Hippocrate. Les données personnelles collectées lors d'activités de recherche ne seront partagées qu'avec des personnes ayant connaissance des mesures de confidentialité qui doivent leur être appliquées. Différentes mesures peuvent être envisagées : anonymisation, codification, accès limité ; l'identification des sujets lors de la publication des résultats de l'étude ne doit pas être possible. La destruction des données après la fin de l'étude peut être exigée dans certains cas. Pour maximiser les bénéfices de la recherche, il sera parfois nécessaire de faire le lien entre des données recueillies et la personne concernée. C'est le cas, par exemple, des résultats de tests VIH qui devront être communiqués aux personnes pour qu'elles puissent profiter d'une prise en charge adaptée. Ces mesures seront évaluées par le CER et expliquées aux participants potentiels de l'étude.

Une brèche de confidentialité peut parfois entraîner des conséquences graves pour la personne, par exemple dans certaines affections psychiatriques, certaines maladies infectieuses particulièrement discriminantes, dans certains contextes socioculturels, telles que le VIH SIDA ou la tuberculose ; les données concernant le comportement sexuel ou des activités illégales seront recueillies avec beaucoup de prudence. On veillera à ne divulguer aucune information concernant la santé d'une personne à une compagnie d'assurance, une autorité judiciaire, un employeur ou même un proche, l'autorisation préalable de la personne concernée étant nécessaire au partage de cette information, par exemple avec un proche.

D - Application à la recherche du principe de justice

1. Développer des **priorités de recherche** nationales répondant aux priorités de santé des populations

Depuis l'année 2000, l'attention de la communauté internationale a été attirée sur la nécessité d'améliorer la cohérence entre priorités de recherche et priorités de santé, en particulier dans les pays émergents. La recherche internationale sera plus "juste" si elle permet de mieux répondre aux questions que pose la prise en charge des maladies affectant les populations les plus vulnérables.

2. Favoriser le **partage des bénéfices** de la recherche internationale

Le nombre d'essais cliniques réalisés dans les pays émergents suit une courbe exponentielle. En revanche, l'impact des bénéfices de ces recherches en termes d'accès aux nouvelles connaissances, aux nouvelles stratégies diagnostiques ou de prévention et aux nouveaux traitements reste insuffisant et la distribution de ces bénéfices est trop souvent inéquitable, favorisant les pays promoteurs de la recherche au détriment des pays hôtes. Les promoteurs et chercheurs ont la responsabilité de chercher à maximiser les bénéfices de leurs recherches pour les populations dans lesquelles elles sont conduites.

3. Respecter la **transparence** et l'accès à des données scientifiques de qualité

Cet aspect de l'éthique de la recherche est à l'origine de diverses initiatives comme par exemple le développement des registres nationaux d'essais cliniques, soutenu par l'OMS^①. Les publications scientifiques ont un rôle important dans la diffusion des résultats de la recherche. Cette diffusion requiert que les recherches se soient déroulées dans le respect des meilleurs standards éthiques internationaux. Si la recherche est justifiée et les résultats attendus pertinents, ils devront être publiés et rendus accessibles à la communauté scientifique et même au public. Il est à noter que les résultats négatifs sont rarement publiés alors qu'ils peuvent avoir un intérêt scientifique important ; ce type de publication doit être encouragé par souci de transparence.

4. Assurer la **participation des tous les acteurs** concernés

Les associations de patients et de nombreuses organisations non gouvernementales contribuent à une meilleure information des citoyens et particulièrement des personnes les plus concernées par la recherche. Les chercheurs et promoteurs ont donc de plus en plus d'interactions avec la société civile, contribuant ainsi à maintenir la confiance du public.

^① voir ICTRP <http://www.who.int/ictrp/en/index.html>

E- La recherche internationale

La mise en œuvre de protocoles de recherche dans des pays émergents et donc dans des contextes socioéconomiques très divers pose des questions éthiques complexes. Ainsi le processus de consentement libre et éclairé préalable à la mise en œuvre d'un même protocole de recherche dans des pays différents pourra suivre des modalités différentes en fonction de la culture et du contexte social de chaque pays. Il peut surgir alors une tension entre les principes éthiques à visée universelle et des valeurs culturelles particulières. Les CER locaux doivent prendre en considération cette tension et suggérer des modalités pratiques qui n'aillent pas à l'encontre des principes universels.

La question du partage des bénéfices de la recherche évoquée précédemment se pose avec plus d'acuité dans le cadre de la recherche internationale. Le débat international s'est focalisé sur cette question depuis une décennie, permettant des avancées non seulement en matière de régulations internationales mais aussi pour la mise en place de modalités d'accord préalable entre les différents acteurs de la recherche visant à augmenter les bénéfices de celle-ci et leur pérennité pour les populations concernées.

De nombreuses voix se sont élevées pour dénoncer un double standard éthique, suscitant une vive polémique notamment autour de l'utilisation du placebo. De fait, certaines populations se trouvent en situation de vulnérabilité. Pour cela de nombreuses initiatives visent à renforcer les CER locaux et à harmoniser les régulations nationales ; l'Organisation mondiale de la Santé, en collaboration avec d'autres organisations internationales gouvernementales ou non, travaille dans de nombreux pays en développement à la mise en place de systèmes d'évaluation éthique de la recherche assurant la promotion des droits fondamentaux des personnes.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le questionnement éthique doit être proactif, visant à améliorer la qualité et l'impact de la recherche sur la santé des populations. Une des difficultés vient de la diversité des acteurs concernés : chercheurs, promoteurs, participants, décideurs politiques, institutions de recherche et instances de régulation. La diversité des contextes dans lesquels la recherche se déroule rend celle-ci encore plus complexe. Il est donc difficile de trouver des points de

consensus sur des questions telles que les conditions d'utilisation du placebo ou le partage équitable des bénéfices de la recherche. Cependant, une meilleure approche de ces questions est facilitée par la formation des acteurs de la recherche. La consolidation des CER, leur interaction avec les équipes de chercheurs et les autorités de régulation de la recherche devraient permettre d'améliorer la qualité de l'évaluation et de suivi éthique des protocoles. La mise en place de réseaux internationaux contribue à l'harmonisation des normes éthiques et des méthodes de travail des CER, des propositions sont faites dans un nombre croissant de pays pour mettre en place un mécanisme d'agrément des comités d'éthique. Les Organisations internationales de la famille onusienne telles que l'Organisation mondiale de la Santé ou l'UNESCO, des organisations régionales telles que le Conseil de l'Europe travaillent de concert pour soutenir les pays dans cette tâche. Tous ces efforts seraient vains sans la compétence et l'intégrité des équipes de recherche. Une formation à la recherche scientifique et en particulier à l'éthique de la recherche doit être proposée à tous les chercheurs pour garantir la rigueur scientifique et la qualité éthique de la recherche en santé.

DRAFT

Annexes

1 - Les textes de référence en France

Lorsqu'un projet de recherche comporte des essais ou expérimentations pratiqués sur l'être humain (médicament, matériel, instrument, technique), la loi définit les conditions dans lesquelles ces projets de recherche sont autorisés, pour garantir la qualité et la sécurité de leur déroulement, et notamment pour protéger les personnes qui se prêtent aux essais.

La loi de référence est la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriot (révisée en 2009)

Pour les autres lois, décrets et circulaires, on peut se référer au site <http://www.legifrance.gouv.fr> *Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales et dispositions connexes.*

Certaines institutions ont également adopté des chartes, par exemple : ANRS, Institut Pasteur

2 - Les normes internationales (contraignantes ou non)

- Déclaration d'Helsinki (2008)
- CIOMS (recherche incluant des êtres humains 2002 et recherche épidémiologique 2009)
- Lignes directrices de l'Union Européenne (2001)
- Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo (Conseil de l'Europe),
- Déclaration universelle de l'UNESCO sur la Bioéthique et les droits de l'Homme
- Lignes directrices de l'OMS et ONUSIDA

Voir aussi le site OMS <http://www.who.int/ethics/research/en/index.html>

3 – Les sept conditions éthiques pour une recherche impliquant la participation de sujets humains

(ref : Ezekiel J. Emanuel, David Wendler & Christine Grady, « What Makes Clinical Research Ethical ? » JAMA 283 (2000) : 2701-11)

- La valeur sociale, scientifique ou clinique.
- La validité scientifique.
- Une sélection juste des sujets.
- Un rapport risque-bénéfice favorable.
- Une évaluation indépendante.
- Un consentement éclairé.
- Le respect des sujets recrutés.

4 – Quelques définitions

(ref : Networking for Ethics on Biomedical Research in Africa, Sixth Framework Programme (2002 – 2006), Science and Society)

Autonomie

Capacité à envisager les alternatives, à faire des choix, et à agir sans l'influence ou l'interférence induite d'autrui.

Bienfaisance

Principe éthique se rapportant à l'obligation d'optimiser les bénéfices et de minimiser les maux.

Comité d'éthique de la recherche (CER)

Groupe destiné à protéger les droits, la dignité et le bien-être des participants à la recherche en décidant d'approuver ou rejeter un protocole de recherche, ou bien d'y apporter des modifications.

Conseil de contrôle des données et de la sécurité (Data and Safety Monitoring Board – DSMB)

Comité de scientifiques, médecins, statisticiens et autres, chargés de recueillir et d'analyser les données au cours d'un essai clinique afin de surveiller l'apparition éventuelle d'effets néfastes et autres tendances. Les DSMB ont l'autorité requise pour exiger la modification ou

la cessation d'une étude ou la communication d'information complémentaire aux participants de l'étude.

Equitable

Juste. Dans le contexte de la recherche, ce terme est souvent utilisé pour indiquer que le bénéfice et les charges de la recherche sont équitablement distribués parmi les différents groupes de la société.

Indépendance

Appliqué aux comités d'évaluation éthique, ce terme se réfère à la capacité qu'a le comité de prendre ses propres décisions. Un comité n'est pas indépendant si sa conduite est dictée par des agents gouvernementaux ou s'il comprend trop de membres ayant des liens avec des intervenants particuliers tels que les promoteurs de recherche.

Justice

Principe éthique nécessitant une distribution équitable des charges et des bénéfices, souvent exprimé comme le fait de traiter de façon similaire les personnes ayant des circonstances ou des caractéristiques semblables.

Processus de consentement éclairé

Processus par lequel une personne décide de participer ou non à un protocole de recherche. Ce processus inclut typiquement la transmission d'informations écrites et une entrevue en face-à-face, afin d'assurer que les participants éventuels sont dûment informés et comprennent bien les risques, bénéfices et alternatives possibles.

Promoteur (d'un essai médicamenteux)

Toute personne ou entité initiant une recherche clinique sur un médicament – habituellement le fabricant du médicament ou l'institut de recherche ayant développé le médicament. Le promoteur n'effectue pas la recherche mais distribue le nouveau médicament à des chercheurs et des médecins chargés de mener les essais cliniques.

Protocole

Document qui définit l'objectif, les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

Risque

Probabilité et étendue d'un préjudice ou d'une blessure (sur le plan physique, psychologique, social ou économique) survenant du fait de participer ou d'avoir participé à un projet de recherche. La probabilité et l'étendue possible du préjudice peuvent varier du négligeable au significatif.

Sujet de recherche

Personne dont les caractéristiques et les réactions physiques ou comportementales sont étudiées dans le cadre d'un projet de recherche.

Transparence

Principe éthique incitant les instances décisionnelles à rendre disponible et accessible au public le processus de décision, ceci par le biais d'une communication claire et fréquente d'informations concernant la manière dont les décisions sont prises et pour quelles raisons.

Volontaire

Sans coercition, menace ou contrainte indue. Terme utilisé dans le contexte de la recherche pour qualifier la décision que prend une personne de participer (ou continuer à participer) à un projet de recherche.

DRAFT