

Société de Réanimation de Langue Française
Congrès 2023

Mercredi 14 juin

A quoi penser pour construire une protocole de recherche? Ethique de la Recherche

Thibaud Haaser



université
de BORDEAUX



A quoi penser pour construire un protocole de recherche?

- **Démarche non neutre**

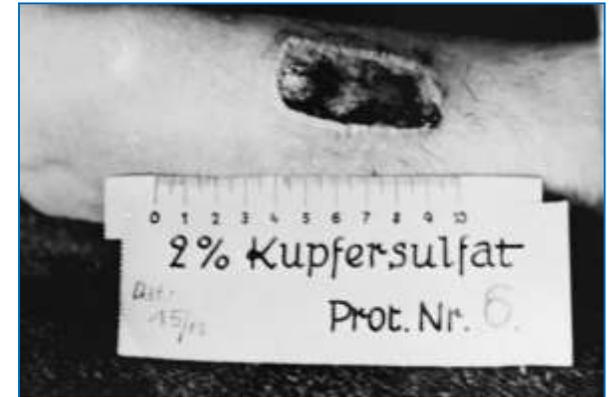
- Pour les personnes soignées
- Pour votre profession
- Pour vous

- **Penser cette démarche comme une inscription dans**

- Une histoire
- Des principes et repères
- Une Réglementation
- Une conduite

Histoire

Le code de Nuremberg



- 1947
- Code Légal
 - Vide juridique antérieur
 - Pas seulement un code de déontologie
- 10 principes fondamentaux



Déclaration d'Helsinki

- 1964 puis révisions (2013)



World Medical Association Declaration of Helsinki
Ethical Principles for Medical Research
Involving Human Subjects

- 37 principes dans 11 catégories

Le Rapport Belmont



Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research

- Définition de grands principes dans le cadre de la pratique de la recherche médicale
- Trois principes essentiels:
 - Respect des personnes (Consentement)
 - Balance bénéfices risques
 - Justice (sélection des personnes)

Principes - Repères

Principes en éthique de la recherche

- **Deux références internationales :**
 - Déclaration d'Helsinki
 - Bonnes Pratiques Cliniques – ICH 6 → VALIDEZ LES !!!!
- **Une référence « réflexive »:**

What Makes Clinical Research Ethical?

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

David Wendler, PhD

Christine Grady, PhD

JAMA, 2000

What makes Research Ethical?

Emanuel, JAMA, 2000

What makes Research Ethical?

Emanuel, JAMA, 2000

- Social Value
- Scientific Validity
- Informed consent
- Favorable risk-benefit ratio (all kinds)
- Fair subject selection
- Independent review (IRB)
- Respect for human subjects
- Collaborative partnership

What makes Research Ethical?

Emanuel, JAMA, 2000

Requirement	Explanation	Justifying Ethical Values
Social or scientific value	Evaluation of a treatment, intervention, or theory that will improve health and well-being or increase knowledge	Scarce resources and nonexploitation
Scientific validity	Use of accepted scientific principles and methods, including statistical techniques, to produce reliable and valid data	Scarce resources and nonexploitation
Fair subject selection	Selection of subjects so that stigmatized and vulnerable individuals are not targeted for risky research and the rich and socially powerful not favored for potentially beneficial research	Justice
Favorable risk-benefit ratio	Minimization of risks; enhancement of potential benefits; risks to the subject are proportionate to the benefits to the subject and society	Nonmaleficence, beneficence, and nonexploitation
Independent review	Review of the design of the research trial, its proposed subject population, and risk-benefit ratio by individuals unaffiliated with the research	Public accountability; minimizing influence of potential conflicts of interest
Informed consent	Provision of information to subjects about purpose of the research, its procedures, potential risks, benefits, and alternatives, so that the individual understands this information and can make a voluntary decision whether to enroll and continue to participate	Respect for subject autonomy
Respect for potential and enrolled subjects	Respect for subjects by (1) permitting withdrawal from the research; (2) protecting privacy through confidentiality; (3) informing subjects of newly discovered risks or benefits; (4) informing subjects of results of clinical research; (5) maintaining welfare of subjects	Respect for subject autonomy and welfare

Règlementations

Régulation en Recherche

- **Depuis fin 2016 : LOI dite JARDÉ**
 - Encadre la pratique de la recherche biomédicale en France
 - Propose une catégorisation des **recherches impliquant la personne humaine**
 - Conditionne les modalités
 - D'autorisation
 - De recueil de l'accord des personnes

Régulation en Recherche

- Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée
 - si elle ne se **fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques** et sur une **expérimentation préclinique** suffisante ;
 - si **le risque prévisible encouru par les personnes** qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
 - si elle ne vise pas à **étendre la connaissance scientifique de l'être humain** et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;
 - si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient **réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient** prévisible lié à la maladie ou à la recherche
- **L'intérêt des personnes** qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine **prime toujours** sur les seuls intérêts de la science et de la société.

Recherche Impliquant la Personne Humaine

Recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du **développement des connaissances biologiques ou médicales** qui visent à évaluer:

1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;

2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques

**Recherches
Interventionnelles**

**Recherches interventionnelles à
risques et contraintes minimales**

**Recherches non
interventionnelles**

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

**Recherches
Interventionnelles**

**Recherches interventionnelles à
risques et contraintes minimales**

**Recherches non
interventionnelles**

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

Intervention non justifiée par la prise en charge habituelle

Nouveau médicament

Consentement libre, éclairé, recueilli par écrit après information

Recherches Interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Recherches non interventionnelles
Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3

Risques et contraintes minimales ajoutés par une ou plusieurs interventions (produits de santé mais dans conditions habituelles d'utilisation, gestes peu invasifs,...)

JAMAIS MEDICAMENT NOUVEAU

Direction et surveillance possible par chercheurs paramédicaux qualifiés (infirmiers), psychologues, maieuticiens, odontologistes selon domaine de la recherche

Consentement libre, éclairé et exprès après information

Interventions déterminées par arrêté du 02/12/2016

Recherches Interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Recherches non interventionnelles
Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3

Risques et contraintes minimales ajoutés par une ou plusieurs interventions (produits de santé mais dans conditions

RIPH 2 = Recherches menées par des professionnels de santé ne relevant pas des professions médicales si les actes ne nécessitent pas la présence d'un médecin

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 et qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les recherches non interventionnelles, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée. Le comité de protection des personnes s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Interventions déterminées par arrêté du 02/12/2016

Recherches
Interventionnelles

Recherches interventionnelles à
risques et contraintes minimales

Recherches non
interventionnelles

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle

Aucun risque, ni contrainte

Pas de procédure supplémentaire

Recherches observationnelles

(observance, tolérance médicaments après AMM, pratiques de soins)

Non opposition après information

NE CONCERNE PAS LES DONNEES DÉJÀ RECUEILLIES

RIPH2 pour les MKDE

• RIPH2

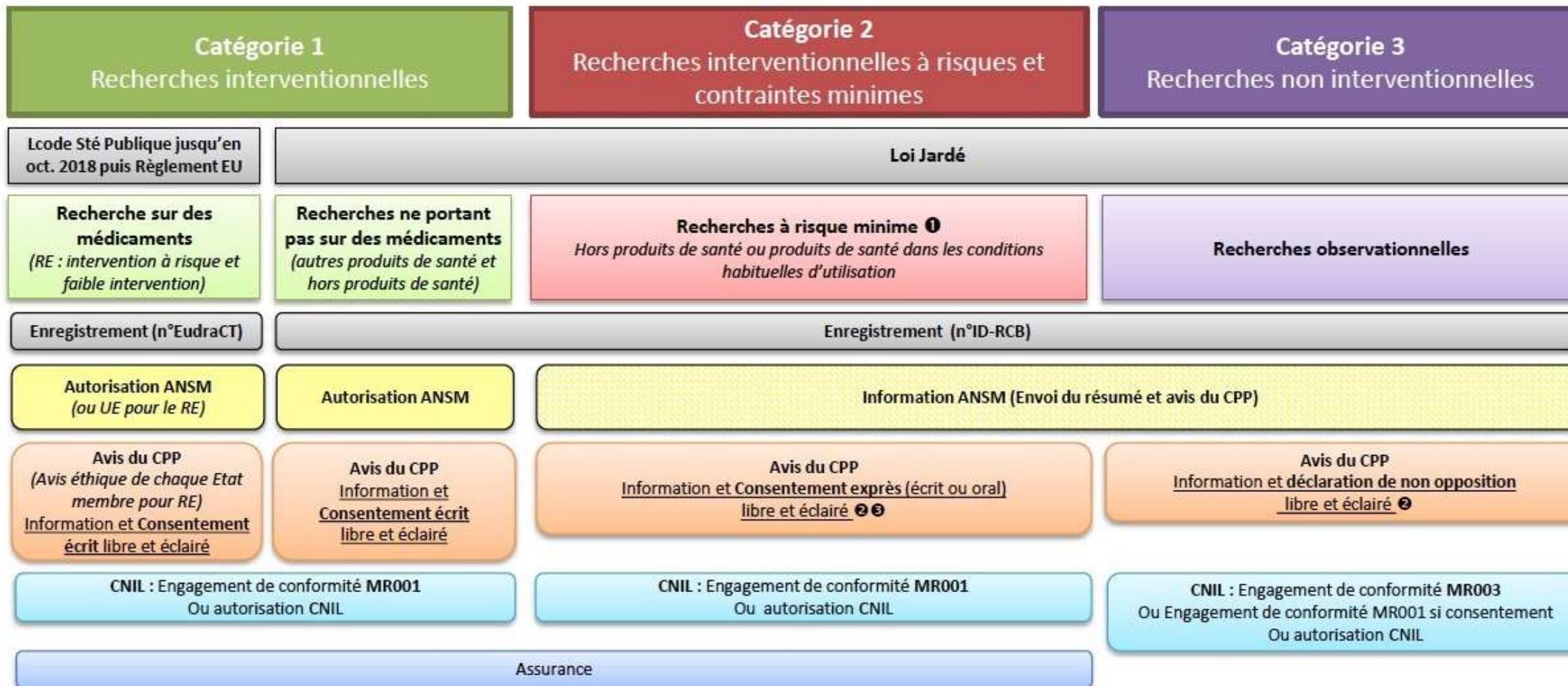
- **Attribution de façon aléatoire d'acte (s), ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention (s) à une personne, ou à un groupe de personnes.**
- **Prélèvements d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche ; ex : expectorations provoquées**
- **Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :**
 - pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations
 - Dont recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment EFR;
- **Entretiens, questionnaires dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant**

• RIPH3

- **Recueil par capteurs extra-corporels non invasifs**
 - enregistrements et mesures électriques ou électro-magnétiques, par capteurs non invasifs mesures transcutanées, (ECG, EMG
 - capteurs de force, de mouvement ou d'amplitude articulaire ;
 - recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur ;
 - par bioimpédancemétrie, calorimétrie indirecte ;
- **Mesures anthropométriques**
- **Entretiens, questionnaires dont les résultats ne peuvent pas conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant**

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur



❶ Définies par arrêté du 18/11/2016 (

❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique

❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence



Les recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité et des éléments biologiques existants ne font pas parties des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau

RIPH = Comité de Protection des Personnes

- **Analyse scientifique**

- Pertinence scientifique (rationnel, méthodologie, critères d'inclusion...)

!!! Obsession : perte de chances si participation à l'étude!!!

- Adéquation des moyens déployés
- Collecte d'échantillons, bio banques
- Surveillance (comité externe)
- Qualification des investigateurs

RIPH = Comité de Protection des Personnes

- **Analyse scientifique**
- **Analyse éthique**
 - Information des personnes
 - Modalités de recueil de consentement / non opposition
 - Respect de leurs droits (dont droit liés aux données)
 - Application des référentiels de gestion des données (Méthodologie de Référence)
 - Modalités de recrutement
 - Eventuelle compensation
 - Si RIPH2 = assurance

RIPH = Comité de Protection des Personnes

- **Analyse scientifique**
- **Analyse éthique**
- Contacter vos Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation
- Contacter si besoin les Unités de Soutien en Méthodologie de la Recherche

Recherches hors Loi Jardé

Recherches hors Loi Jardé

= *Recherches n'impliquant pas la personne humaine*

Recherches hors Loi Jardé

= Recherches n'impliquant pas la personne humaine



Recherches n'impliquant pas la personne humaine

Recherches n'impliquant pas la personne humaine

- Recherches impliquant la personne humaine qui n'ont **pas pour finalités le développement des connaissances biologiques ou médicales**
 - produits cosmétiques
 - enquêtes de satisfaction du consommateur ou auprès des patients ;
 - expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.

Recherches n'impliquant pas la personne humaine

- Recherches impliquant la personne humaine qui n'ont **pas pour finalités le développement des connaissances biologiques ou médicales**
 - produits cosmétiques
 - enquêtes de satisfaction du consommateur ou auprès des patients ;
 - expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.
- Recherches n'impliquant la personne humaine, sans développement de connaissances biologiques et médicales et évaluant des **modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.**

Recherches n'impliquant pas la personne humaine

- Recherches impliquant la personne humaine qui n'ont **pas pour finalités le développement des connaissances biologiques ou médicales**
 - produits cosmétiques
 - enquêtes de satisfaction du consommateur ou auprès des patients ;
 - expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.
- Recherches n'impliquant la personne humaine, sans développement de connaissances biologiques et médicales et évaluant des **modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.**
- Recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites **exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel**

Recherches n'impliquant pas la personne humaine

- **RNIPH \neq pas de risque ou de contrainte**
 - Emotions, risques psychologiques, questions non envisagées
 - Temps investi
 - Gestion des données

Recherches n'impliquant pas la personne humaine

- **RNIPH \neq pas de risque ou de contrainte**
 - Emotions, risques psychologiques, questions non envisagées
 - Temps investi
 - Gestion des données

- **Nécessité d'une attention identique**
 - Information, possibilité de s'opposer, de se retirer
 - Prise en charge risque et/ou contacts à mettre à disposition
 - Assurer les droits
 - Analyse par un Comité d'éthique (non impérative pour la loi mais demandée régulièrement par les éditeurs)

= Comité d'Ethique Local – Institutional Review Board

Conduite



Enjeu majeur = Consentement

Enjeu majeur = Consentement

CONSENTEMENT INFORMÉ

1.1 INFORMATION
FOURNIE

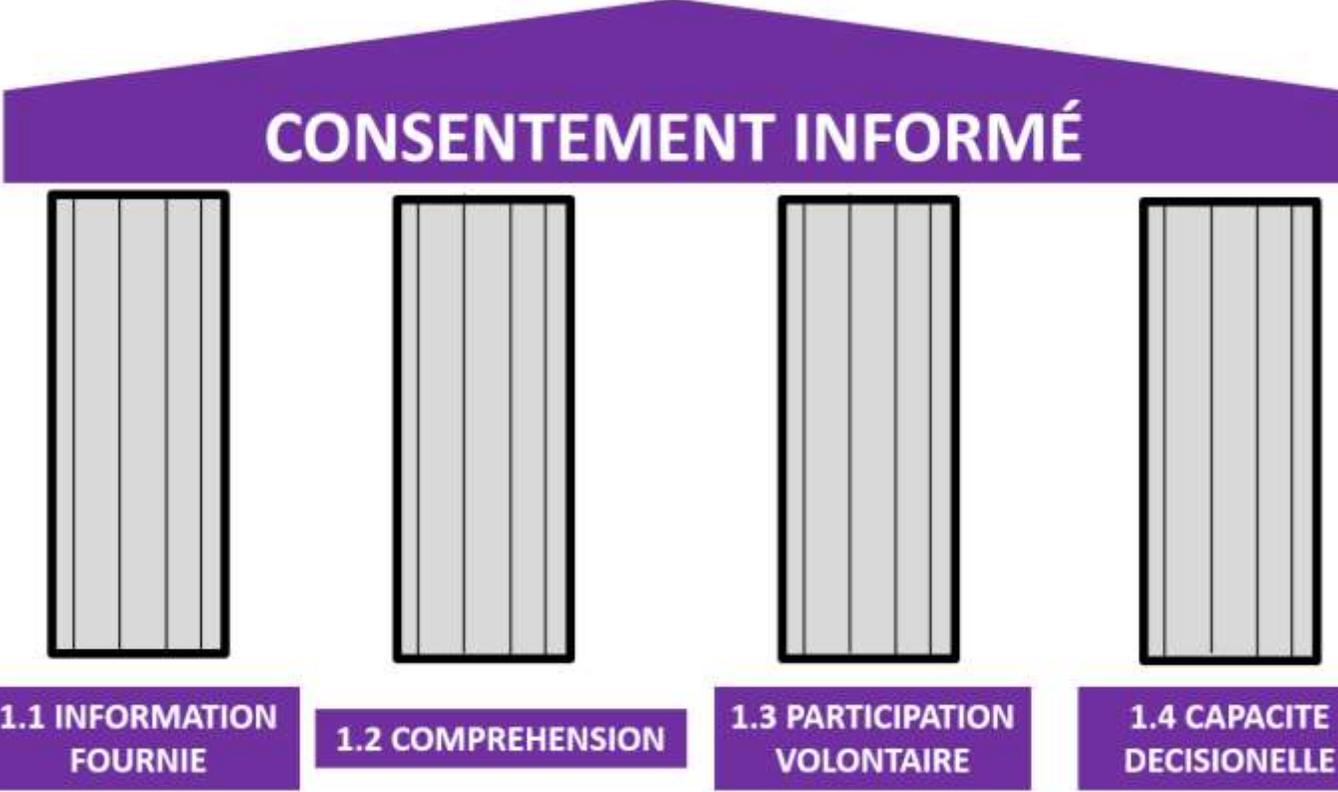
1.2 COMPREHENSION

1.3 PARTICIPATION
VOLONTAIRE

1.4 CAPACITE
DECISIONELLE

Enjeu majeur = Consentement

CONSENTEMENT INFORMÉ

A diagram illustrating the components of informed consent. It features a purple trapezoidal roof at the top with the text 'CONSENTEMENT INFORMÉ' in white. Below the roof are four vertical grey columns with black outlines, each representing a component. At the base of each column is a purple rectangular box containing white text. From left to right, the boxes are labeled: '1.1 INFORMATION FOURNIE', '1.2 COMPREHENSION', '1.3 PARTICIPATION VOLONTAIRE', and '1.4 CAPACITE DECISIONELLE'.

1.1 INFORMATION
FOURNIE

1.2 COMPREHENSION

1.3 PARTICIPATION
VOLONTAIRE

1.4 CAPACITE
DECISIONELLE

- Soins \neq Recherche
- Incertitude ou absence de bénéfices directs
- Droit de retrait
- Pas de conséquence si refus ou retrait
- Patients inconscients (proches et rattrapage)

Enjeu majeur = Consentement

CONSENTEMENT INFORMÉ

1.1 INFORMATION
FOURNIE

1.2 COMPREHENSION

1.3 PARTICIPATION
VOLONTAIRE

1.4 CAPACITE
DECISIONELLE

- Soins \neq Recherche
- Incertitude ou absence de bénéfices directs
- Droit de retrait
- Pas de conséquence si refus ou retrait
- Patients inconscients (proches et rattrapage)

**Le dire au patient
SE LA REPETER A SOI-MÊME**

