

Ethique de la recherche impliquant des participants sains



Pr Samir Boubaker

Comité d'Ethique Biomédicale Institut Pasteur de Tunis

Comité de Protection des Personnes – Nord Tunisie

« Bioéquivalence : Enjeux et Défis »

Congrès du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments - *Tunis, 05 avril 2019*



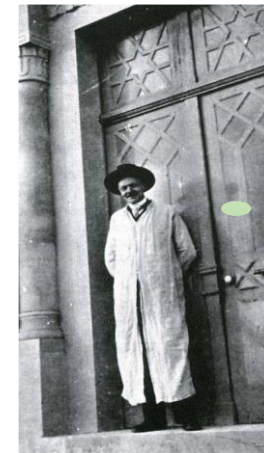
Institut Pasteur de Tunis -1905



Charles Nicolle, Directeur de l'*Institut Pasteur de Tunis* de 1903 à 1936; Prix Nobel de médecine en 1928

« la conscience humaine, les lois, l'humanité condamnent l'expérimentation sur l'homme, mais elle s'est toujours faite, se fait et se fera parce qu'elle est indispensable au progrès de la science médicale pour le plus grand bien de l'humanité ».

Ch. Nicolle, Collège de France, 1934



« Il est immoral de faire sur un homme une expérience dès qu'elle est dangereuse pour lui, quoique le résultat puisse être utile aux autres »

Claude Bernard

Bref aperçu historique

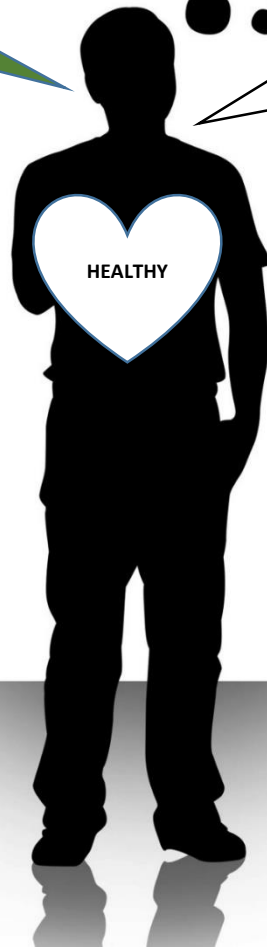
Ethique à l'Institut Pasteur de Tunis

Académie des Sciences, 3 juillet 1916: “Avec beaucoup de précautions, et **en commençant par nous-mêmes**, nous avons pu nous rendre compte qu’il [le sérum des typhiques] n’était pas non plus virulent pour l’homme.” (Charles Nicolle)

Article du Journal parisien “le Matin”, en décembre 1920: critique d’un essai [effectué par Ch. Nicolle en 1911] **de transmission expérimentale de la rougeole** [sang de singe présumé atteint] **à un enfant [n’ayant jamais eu la maladie]**. (in “Le pommier et l’olivier”, Maurice Huet)



Volontaire?



???

Participer à...
Quoi ?
Pourquoi ?
Comment ?

Recherche impliquant des participants sains



Essais cliniques Phase 1

Etudes de Bioéquivalence de produits génériques

Autres types de recherche biomédicale
(épidémiologique, case contrôle, ...)

Recherche qualitative...

Janvier 2016

Phase 1 d'un essai clinique – Sponsor: Laboratoire Biotral

10 janvier :

Hospitalisation en urgence d'un participant en état de mort apparente.
DCD le 18 janvier

10-13 janvier:

Hospitalisation de 4 autres participants pour troubles neurologiques de différentes gravités

Hospitalisation d'un volontaire sain asymptomatique

Janvier 2016

Phase 1 d'un essai clinique – Sponsor Laboratoire Biotral:

10 janvier :

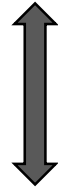
Hospitalisation en urgence d'un participant en état de mort apparente.

DCD le 18 janvier

10-13 janvier:

Hospitalisation de 4 autres participants pour troubles neurologiques de différentes gravités

Hospitalisation d'un volontaire sain asymptomatique



Les 6 participants ont pris la dose la plus forte du médicament testé,
à partir du *7 janvier 2016*

Information ?
Evaluation des Risques ?



Ethique ?
Règlementations ?

- Directives et normes internationales



Déclaration de Helsinki

- Norme d'éthique internationale de premier plan pour toutes les recherches impliquant des êtres humains, leurs données ou leurs tissus
 - Première version adoptée en 1964
 - Plusieurs révisions dont la dernière (Helsinki VIII) en 2013
- Intégrée dans la réglementation de nombreux pays sur la protection des participants humains à la recherche



- Déclaration de Helsinki VIII (2013)

Fournit des directives pour la recherche sur les êtres humains, leurs tissus et/ou leurs données :

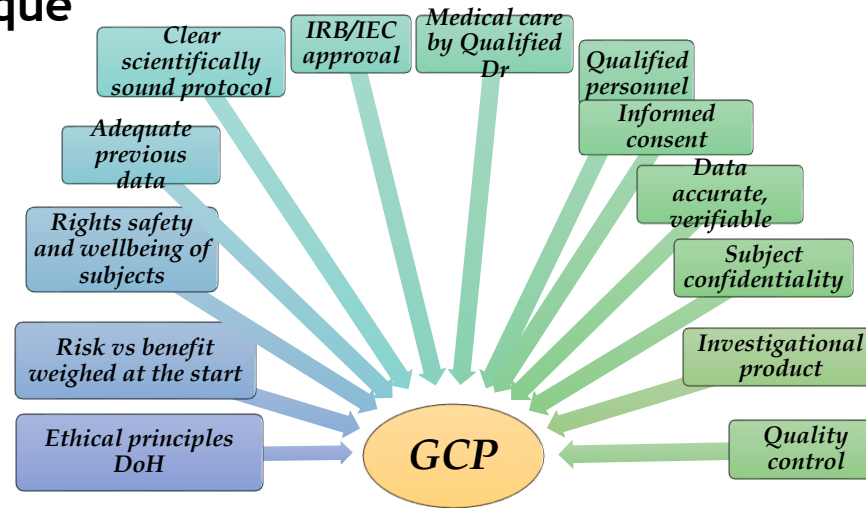
- Protéger les participants à la recherche
- Bénéfices > risques
- Groupes vulnérables
- Protocoles de recherche
- Comités d'éthique
- Vie privée et confidentialité
- Consentement éclairé
- Utilisation de placebos
- Accès au traitement après l'étude
- Publication des résultats et transcription de la recherche
- Interventions non prouvées

Bonnes pratiques cliniques (BPC)

Élaboré par le Conseil International sur l'Harmonisation/
International council on Harmonisation (ICH)

- Une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour :

- La conception
- La conduite
- La transcription
- La publication d'essais cliniques



- La norme garantit que :

- les droits,
- La sécurité
- Le bien-être des participants aux essais soient **protégés**
- Les résultats de l'essai soient **crédibles**



- CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)

Faciliter et promouvoir les activités internationales dans le domaine des sciences biomédicales

Exemple de directives :

- Directives internationales d’Ethique pour la recherche biomédicale impliquant des participants humains (2016)
- Directives internationales d’Ethique sur les études épidémiologiques (2009)



ETHIQUE ?



Dispositions
générales ou
spécifiques?

Healthy



Principes Ethiques

Rapport de Belmont *



Bienfaisance Vs nuisance/malfaisance

Autonomie, dignité humaine, Droits de l'homme et libertés fondamentales

Justice

Non-discrimination et non-stigmatisation, Confidentialité,

** Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1979*



Respect des Personnes

Traiter les individus comme des personnes autonomes

Protéger les personnes en perte d'autonomie:

(sujets vulnérables: personnes dont l'autonomie est susceptible d'être compromise pour la prise de décision de participation à la recherche: patients, enfants, personnes affaiblies, prisonniers, etc.)

Assurer le bien-être des sujets de recherche

NE PAS NUIRE (*primum non nocere*)

Maximiser les avantages possibles et minimiser les risques

Obtenir leur consentement éclairé

Éléments constitutifs du consentement

Note d'information + Formulaire de consentement

Validité: Information → Compréhension → Prise de décision

Déclaration que l'étude est une recherche

Capacité mentale / Compétence juridique

Consentement volontaire

Liberté de décider de participer ou non

Assentiment pour les mineurs

Volontaire ?



Pleine capacité ?

Healthy



Personnes saines

- Prisonniers:
« les détenus étaient considérés comme des sujets idéaux » pour les études pharmaceutiques de phase 1 aux USA
- Les étudiants, les membres subalternes d'organisations hiérarchisées
- Les groupes démunis

Information

Dispositifs d'Information et Recueil de Consentement précisant la spécificité de la recherche:

- Information « claire, loyale et appropriée »
- Situation souvent clairement définie avec liberté de participer pour les volontaires rémunérés ++

- Masquage volontaire et déni de la spécificité de la recherche

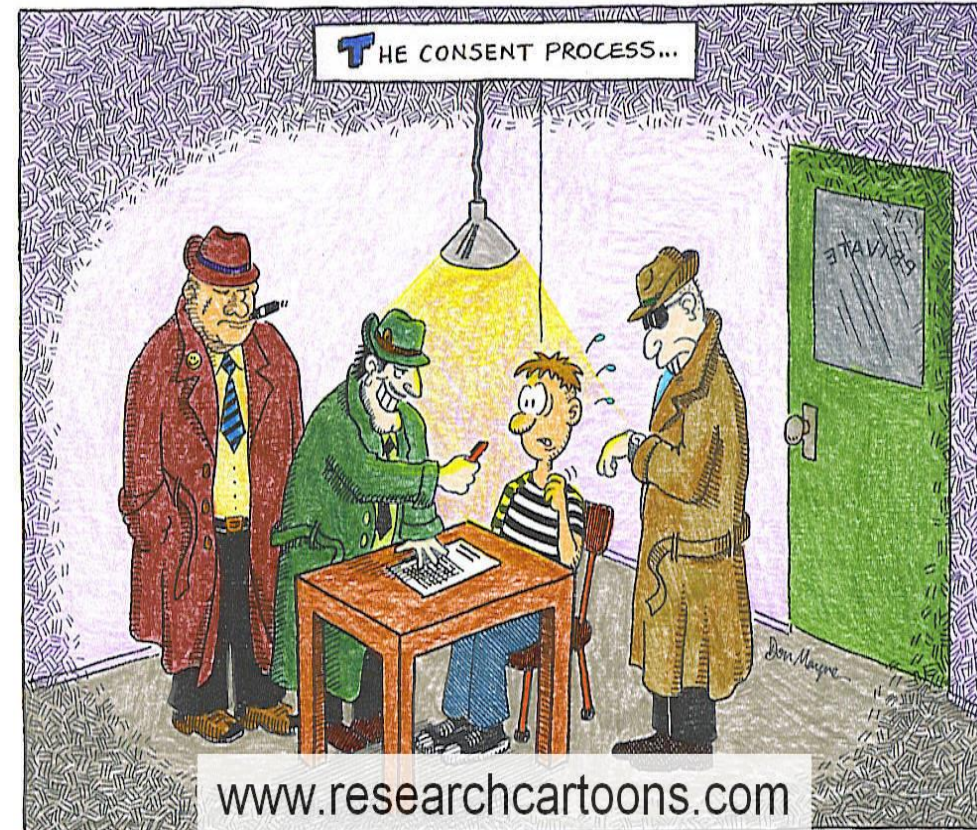
Phase 1: « évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables... »

ou

« évaluer la toxicité d'un produit » ?

Consentement

- Permettre au participant de décider de lui-même
- Ne pas exercer de pression, coercition influence indue





Bénéfices ?

Bénéfices

Bénéfice: tout résultat de la recherche favorable à l'individu ou à la société

Types de Bénéfices

Physique: amélioration de la maladie

Psychologique: sentiment de bien-être; soulagement de la souffrance, sentiment d'aider les autres dans le futur

Économique: gain d'emploi

Bénéfice pour la science / société: diffusion de nouvelles connaissances, interventions efficaces dans le futur, changements dans les pratiques conduisant à la baisse de la morbidité et de la mortalité

Bénéfices du participant sain

Pas de bénéfice direct

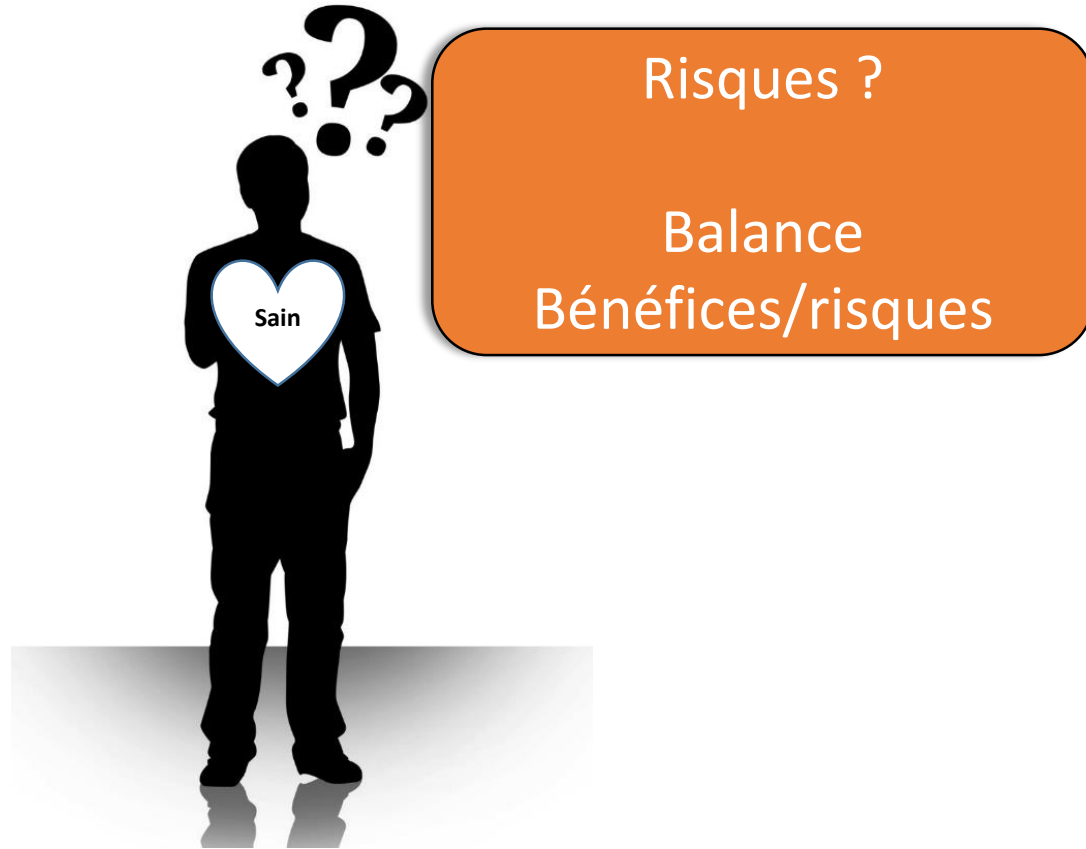
Types de Bénéfices indirects

Psychologique: sentiment d'aider les autres dans le futur

Bénéfice pour la science / société

Économique ? Rémunération $\neq$ compensation (indemnité)

Considérations éthiques +++ : influence indue ?
montant limité ?



Risques

Risque = probabilité et ampleur d'un dommage résultant d'une activité.
Risque minime = le même risque que pour la population générale

Types de risque:

Physique: dommage corporel
Psychologique: souffrance psychique psychologique, violation de la confidentialité
Social: discrimination sociale/culturelle, stigmatisation
Economique: coûts financiers liés à la participation
Juridique: abus / violence / poursuites pénales (pour les participants mais aussi leur famille ...)

- Balance B/R par essence négative pour les volontaires sains
- Minimiser les risques +++:

“tout risque de préjudice ne peut être envisagé sans une réflexion approfondie de la légitimité d’une telle action...”

Justice



Traiter chaque personne selon ce qui est moralement juste et approprié.

Répartition équitable des charges et des avantages de la recherche

Sélection équitable des participants

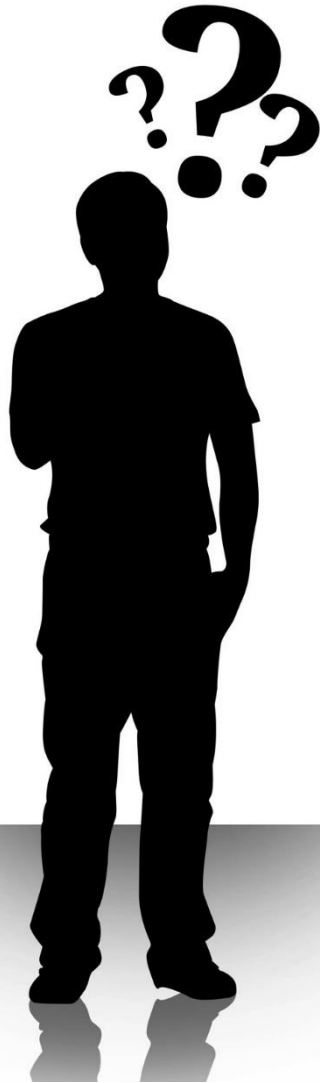
La recherche doit répondre aux besoins de santé de la population étudiée

Les produits développés sont rendus disponibles, de façon raisonnable

Profils des Volontaires sains

Information Recueil de Consentement pour les Volontaires sains	Volontaires sains à titre gratuit	Volontaires sains à titre onéreux
Prise de contact	sollicitation publique (appel à volontaires)	par le centre investigateur ou par annonce
Motivation	Démarche généreuse (souhait de se dévouer)	rémunération
Qualité de l'information	'satisfaisante'	« suffisante »
Perception du Contenu de l'information	Documents bien identifiés Bonne restitution de l'information	Centrée sur – les aspects pratiques : calendrier, rémunération - la pénibilité
Intérêt pour le résultat de la recherche	Concernés	Non concernés
Evaluation du risque	Démarche raisonnable	« définition nette de la situation »
Consentement	Décision prise antérieurement à l'information préalable	Choix personnel libre

Enquête sur les pratiques d'information et de recueil du consentement dans la recherche biomédicale: consentir, mais à quoi? Philippe Amiel, *in Revue française des affaires sociales* 2002/3 p 217-234



Règles?
Cadre normatif ?

Lois et règlements en Tunisie

- Loi organique n° 2004-63 du 27 juillet 2004, portant sur la protection des données à caractère personnel.
- Loi n°91-63 du 29 juillet 1991 relatif à l'organisation sanitaire.
- Loi n° 2000-68 du 17 Juillet 2000, modifiant certaines dispositions de la loi d'orientation n° 96-6 du 31 Janvier 1996, relative à la recherche scientifique et au développement technologique
- Loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine ; www.iort.gov.tn/
- Décret 93-1155 du 17 mai 1993 portant **code de Déontologie médicale** www.atds.org.tn/Decretdeontologiemedicale93.pdf
- Décret 90-1401 du 3 septembre 1990 fixant les modalités de **l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine** tel que modifié par le décret n ° 2001-1076 du 14 mai 2001 et le **décret n°2014-3657 du 3 octobre 2014**; www.iort.gov.tn/

- Arrêté du Ministre de la Santé du 28 mai 2001 portant approbation du **cahier des charges** relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

www.iort.gov.tn/

www.santetunisie.rns.tn/fr/cahier_charge/c_charge_fr/C4_fr.pdf

- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, relatif à la création des **comités de protection des personnes** se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et fixant leurs attributions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement;

www.legislation.tn/.../Arrêté-num-2015-0079-du-13-01-2015-jort-2015-009

- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du contrat relatif aux frais et aux montants des **compensations au profit des volontaires sains** dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine

www.legislation.tn/.../Arrêté-num-2015-0078-du-13-01-2015-jort-2015-009__20150090XX784?...

- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du **formulaire du consentement éclairé** dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine; www.atds.org.tn/ARRETE%20DU%2013%20JAN%202015.pdf

- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant **le modèle du fichier spécial des volontaires sains** participants à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine . www.legislation.tn/sites/default/files/.../2015/2015F/Jo0092015.pdf

Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du fichier spécial des volontaires sains participants à l'expérimentation médicale

ANNEXE

Le fichier spécial des volontaires sains participant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine

I - IDENTIFICATION DE L'EXPERIMENTATION :

II - IDENTIFICATION DU PROMOTEUR (LE FABRICANT) OU SON REPRESENTANT :

III – L'INVESTIGATEUR :

IV – DONNEES RELATIVE A LA PERSONNE PARTICIPANT A L'EXPERIMENTATION : IV – DONNEES RELATIVE A LA PERSONNE PARTICIPANT A L'EXPERIMENTATION :

- Nom et prénom

- Date et lieu de naissance.....

-Nationalité:

- Sexe : Masculin Féminin

- Numéro de la CIN ou du passeport..... : délivrée à

le ://

- Adresse :.....

.....

- Situation familiale : Marié(e) Célibataire Divorcé(e) veuf/veuve

* Le montant global perçu par le volontaire sain durant douze mois au titre de sa participation à l'expérimentation ne doit pas dépasser un montant égal cinq fois le salaire minimum interprofessionnel garanti

Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015,

ANNEXE

Modèle du contrat relatif aux frais et aux montants des compensations dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine

Article 1 - Le présent contrat fixe les frais et les montants des compensations, versées par la première partie du contrat à la deuxième partie, dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine en application des dispositions de l'article 3 du décret n°90-1401 du 3 septembre 1990, susvisé.

Article 2 - La période de l'expérimentation s'étale de.....
au.....

Article 3 - Le versement des montants susvisés sera effectué immédiatement à la fin de la participation à l'expérimentation.

Article 4 : Les montants susvisés, estimés à,..... sont détaillés ainsi qu'il suit :

- Frais de déplacement.....,
- Frais de logement.....,
- Compensation de perte des revenus.....,
- Compensation des contraintes.....,
- Autres frais.....

L'investigateur,

Le volontaire sain

* Le montant global perçu par le volontaire sain durant douze mois au titre de sa participation à l'expérimentation ne doit pas dépasser un montant égal cinq fois le salaire minimum interprofessionnel garanti

Take home message

- « les recherches sur volontaires sains qui, par essence, ont une balance bénéfice/risque négative doivent continuer à faire l'objet d'une attention particulière, spécifique et de nature radicalement différente de la recherche sur la personne malade »
- « Il faut en tous cas éviter les consentements de pure forme qui protègent plus l'institution que la personne »

Avis n° 79 du 18 septembre 2003 CCNE Fr

- Transparence, absence de conflit d'intérêts, Intégrité scientifique
- Méthodes alternatives ?

Merci de votre attention

THANK YOU