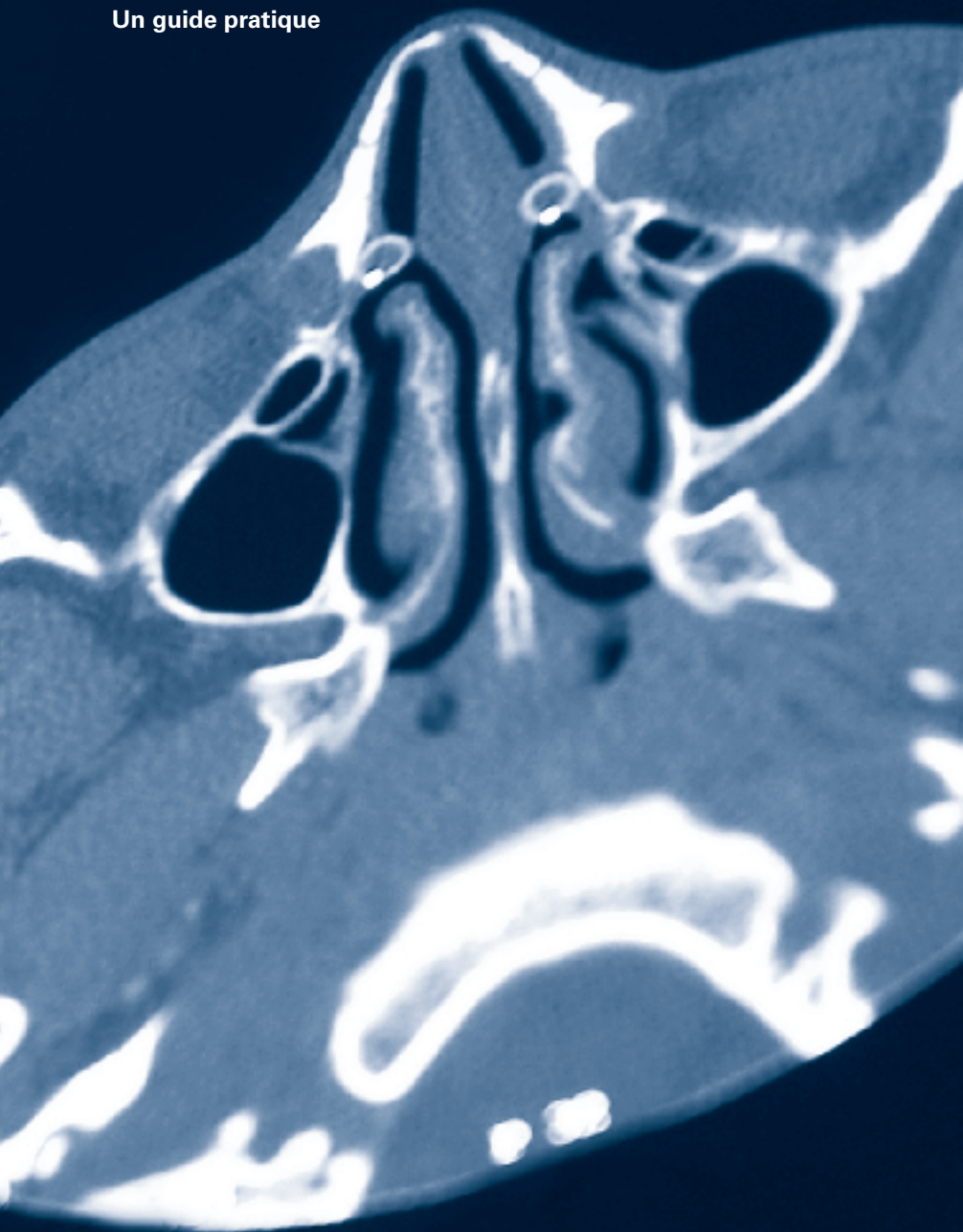


La recherche avec des êtres humains

Un guide pratique



La recherche avec des êtres humains

Un guide pratique

Ce mémento est recommandé par l'Association des commissions d'éthique de la recherche (ACER).

Editeur

Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM)
Petersplatz 13, CH-4051 Bâle
T +41 61 2699030, mail@samw.ch, www.samw.ch

Photos

Marc Eggimann, Bâle

Les personnes photographiées sont des collaborateurs de l'ASSM
et des personnes de leur entourage.

Conception

vista point, Bâle

Impression

Schwabe AG, Bâle/Muttenz

La brochure est disponible gratuitement auprès de l'ASSM.
© ASSM 2009

Inhalt

Préface	5
Introduction	6
1. Historique de la recherche avec des êtres humains	9
2. Concepts et domaines	14
2.1 La recherche avec des êtres humains	14
2.2 Etudes portant sur des médicaments	15
2.3 Etudes épidémiologiques	16
2.4 La recherche en sciences sociales et humaines	17
3. Cadre juridique	20
3.1 Standards internationaux	20
3.2 Réglementation fédérale	21
3.3 Réglementations cantonales	23
4. Introduction à l'éthique de la recherche	25
4.1 Principes de l'éthique de la recherche	26
4.2 Exigences éthiques relatives à la conception et la réalisation des études	27
4.3 L'éthique de la recherche comme processus à plusieurs niveaux	31
5. Qualité scientifique	34
5.1 Eviter les biais	35
5.2 Recours adéquat aux méthodes statistiques	37
5.3 Critères de qualité en recherche qualitative	38
5.4 Transparence	39
6. Consentement éclairé	43
6.1 Information des participants à l'étude	44
6.2 Consentement	45
6.3 Consentement par un représentant	47
6.4 Ethique du processus de consentement	48
7. Evaluation des bénéfices et des risques – Examen de l'acceptabilité	51
7.1 Comparabilité des risques et des bénéfices	53
7.2 Examen de l'acceptabilité des risques et des inconvénients	54
7.3 Nouvelles approches	56

8. Problèmes éthiques liés à certains types d'études	59
8.1 Etudes randomisées	59
8.2 Etudes en aveugle	60
8.3 Etudes avec placebo	60
8.4 Etudes réalisées avec des données et des échantillons humains	62
8.5 Etudes multicentriques	64
8.6 Etudes réalisées dans le cadre de partenariats de recherche Nord-Sud	65
9. Evaluation éthique des études incluant des problématiques propres aux sciences humaines et sociales	67
9.1 Equité, empathie et vulnérabilité	67
9.2 Etudes utilisant la dissimulation	68
9.3 Problèmes liés à la confidentialité	69
10. Groupes de personnes particulièrement vulnérables	72
10.1 Enfants et adolescents de moins de 18 ans	75
10.2 Femmes en âge de procréer et grossesse	76
10.3 Patients en situation d'urgence médicale	76
10.4 Personnes détenues	78
10.5 Personnes dans les pays en développement et à faible niveau de revenu	78
10.6 Autres groupes de personnes	79
11. Aspects financiers	82
11.1 Incitations financières en vue de la participation à l'étude	83
11.2 Rétribution des chercheurs	83
12. Confiance, confidentialité et protection des données	86
13. Evaluation par une commission d'éthique de la recherche	90
13.1 Missions et responsabilité	91
13.2 Méthodologie	91
13.3 Eléments de l'évaluation	92
13.4 Exigences structurelles	94
13.5 Limites et dangers	94
Annexe	98
Auteurs	98
Rédaction	98
Glossaire – Explication des termes employés dans le texte	99
Textes législatifs et documents de référence cités	104
World Medical Association Declaration of Helsinki	107
Index	113

Préface

La recherche avec des êtres humains est d'une importance capitale pour notre société, pour la santé individuelle, mais également publique, la science et l'économie. Si elle présente des bénéfices sociaux, la recherche comporte aussi certains risques.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale a fixé un standard historique important pour la protection des participants à une étude avec les «Principes éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains» (Déclaration d'Helsinki). C'est en référence à ces principes que l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) avait adopté, pour la première fois en 1970, des directives médico-éthiques pour la «recherche expérimentale sur l'homme»; celles-ci ont été révisées plusieurs fois au fil des années. La version de 1997 consignait que le progrès scientifique médical n'est défendable sur le plan éthique que si le respect de la dignité humaine de toutes les personnes reste garanti. Mais les directives constataient en même temps que «la législation actuelle dans le domaine des recherches expérimentales sur l'être humain comporte des lacunes, n'est pas systématique et est souvent difficile à trouver».

C'est pourquoi l'ASSM salue vivement l'initiative actuelle de la Confédération d'élaborer un article constitutionnel ainsi qu'une loi relative à la recherche sur l'être humain. Dans le contexte de ce nouveau projet de loi, l'ASSM a procédé à une nouvelle analyse approfondie des conditions cadres, juridiques et éthiques. Elle est arrivée à la conclusion que les directives pour la «recherche expérimentale sur l'homme» étaient dépassées par la situation juridique et les a retirées en novembre 2008. Elles sont remplacées par le présent mémento sur la recherche avec des êtres humains. Fidèle à la tradition de l'ASSM, il a pour but d'apporter une aide aux chercheurs et aux membres des commissions d'éthique de la recherche dans leur tâche exigeante.

Prof. Peter Suter, Genève

Président de l'Académie Suisse des Sciences Médicales

Introduction

La recherche doit constamment s'accompagner d'une réflexion éthique sur les objectifs, standards et développements potentiels. Ce ne sont donc pas les certitudes incontestables, mais bien la recherche continue de solutions praticables et des meilleures formes possibles de réglementation qui sont placées au premier plan. Mais cela signifie également que les solutions et les règles trouvées doivent continuellement être remises en question, quant à leurs implications. Ces règles restent autant d'approximations qui possèdent toutes, dans leurs particularités, des avantages et des inconvénients. Les conditions peuvent changer et poser de nouveaux défis, la science progresse et de nouvelles problématiques rendent possibles de nouveaux types de projets de recherche. Une réflexion critique continue s'impose donc, au sein de la communauté scientifique mais aussi du public, là où les standards établis de l'éthique de la recherche sont constamment amenés à faire leurs preuves.

L'ASSM souhaite contribuer au débat avec ce memento. Elle a délibérément adopté une forme qui, contrairement aux directives, ne contient pas d'instructions, mais invite à la réflexion éthique sur la problématique morale présente dans la recherche avec des êtres humains, permettant ainsi de s'orienter.

Le memento propose également un soutien concret pour la planification, la réalisation et l'évaluation de projets de recherche avec des êtres humains, dans le domaine de la santé et de la maladie. Outre la discussion qui porte sur les problématiques éthiques, le memento procure une vue d'ensemble schématique des notions de base inhérentes à la recherche et du cadre juridique applicable jusqu'à l'entrée en vigueur de la nouvelle loi relative à la recherche avec l'être humain.

Il s'adresse en premier lieu aux acteurs suivants:

- chercheurs;
- membres des commissions d'éthique de la recherche;
- médecins et autres professionnels de la santé ne réalisant pas eux-mêmes des projets de recherche, mais prenant en charge des patients qui participent à des études;
- personnalités politiques;
- médias;
- autres milieux intéressés.

Les chapitres sont indépendants, car tous les interlocuteurs ne sont pas confrontés aux mêmes problématiques. Des redondances ne sont donc pas complètement exclues.

Le memento parle délibérément de la «recherche avec des êtres humains» et non de la «recherche sur des êtres humains». Cette formulation a été choisie pour mettre en évidence un aspect éthique important, même si tous les types d'études abordés ci-dessous n'incluent pas directement des personnes (comme dans le cas des études réalisées avec des données de patients ou des échantillons humains): la dimension de l'éthique de la recherche n'apparaît réellement qu'à condition de reconnaître comme des partenaires, les personnes avec lesquelles l'étude est réalisée. Si la recherche insiste sur le fait que les êtres humains sont, scientifiquement parlant, des objets d'étude, il n'en reste pas moins qu'ils doivent être perçus, éthiquement parlant, comme des sujets avec des droits et des besoins, même lorsque les recherches ne sont conduites qu'à l'aide de données et d'échantillons.



1. Historique de la recherche avec des êtres humains

La recherche médicale fut pratiquée pour la première fois de manière systématique au XVIII^e siècle. Conformément à la situation de l'époque, elle se fit dans la plupart des cas au détriment des couches sociales défavorisées, ce qui souleva rapidement des objections fondamentales. Le tournant décisif se produisit en relation avec des essais menés au mépris de la dignité humaine, pendant l'époque nazie; l'analyse de ces excès conduisit à l'élaboration du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki. Il s'ensuivit un accroissement quasi impossible à apprécier de la diversité des normes éthiques dans le monde. La Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe de 1997 constitue la tentative de définir un consensus européen minimal en vue de codifier la recherche avec l'être humain.

Si les recherches médicales¹ réalisées sur l'homme étaient connues depuis l'Antiquité, elles ne s'étendirent réellement qu'à partir de la deuxième moitié du XVIII^e siècle. C'est également à cette époque que furent réalisés les premiers essais cliniques et thérapeutiques systématiques. Vers 1800, on commença à comprendre ici et là que la pratique thérapeutique traditionnelle «ne représentait rien de plus qu'une série continue d'expériences menées avec la vie de nos semblables» (McLean 1817–18). Et si les patients² profitaient directement de ces essais «au lieu d'être mis en danger par curiosité scientifique?» (Maehle 1999).

Ces citations illustrent l'ambiguïté du concept d'expérimentation scientifique, présent dans la médecine de l'époque. La plupart des médecins l'interprétaient comme la vérification d'une nouvelle méthode ayant un bénéfice direct escompté pour le patient et seul un petit nombre d'entre eux était désireux d'établir une comparaison avec des procédés traditionnels auprès du plus grand nombre possible de patients frappés par la même maladie.

Avec cette interprétation, le bénéfice pour le patient résulte indirectement d'une réduction de l'incertitude face à une intervention bénéfique, néfaste ou inefficace. Il ne peut pas être directement pronostiqué, sans quoi l'essai serait inutile. Un certain nombre de médecins demandèrent que des mesures adéquates soient prises pour empêcher les préjudices dus aux expériences. En outre, ils réclamèrent la publication des résultats,

1 Le terme «médical» englobe non seulement l'activité des médecins, mais également celle du personnel soignant et d'autres professionnels de la santé.

2 Les groupes de personnes cités dans le texte comprennent toujours des individus tant masculins que féminins.

qu'ils soient positifs ou négatifs. Les «sujets de recherche»³ furent longtemps des patients d'hôpitaux et de policliniques ainsi que des soldats. (Tröhler 2000).

Un dilemme éthique se posait. Dans les sociétés européennes, l'accent était fortement mis sur les classes sociales: les riches se faisaient soigner chez eux tandis que les personnes hospitalisées appartenaient aux milieux défavorisés et que les soldats n'avaient de choix que d'obéir. On qualifia donc l'expérimentation humaine d'exploitation condamnable des pauvres dès 1840. Dans une perspective actuelle, les patients étaient souvent exploités, car ils n'étaient guère informés et personne ne sollicitait leur consentement. D'un autre côté, les universitaires insistaient sur la nécessité de réaliser des essais pour le progrès scientifique. Que pouvaient bien représenter la souffrance et la mort de quelques personnes en comparaison d'un bénéfice espéré pour beaucoup? Des chercheurs et des médecins importants de la deuxième moitié du XIX^e siècle, tels que le physiologiste français Claude Bernard ou l'interniste anglo-canadien William Osler, mirent précisément en garde contre cette position. Même s'ils avaient manifestement des raisons de le faire, ils n'eurent que peu de succès: des expérimentations avec des êtres humains qui ne seraient aujourd'hui autorisées par aucune commission d'éthique de la recherche furent publiées dans les revues spécialisées sans rencontrer d'opposition (Tröhler 2007).

Toutefois, dans les années 1890, la presse berlinoise cria au scandale en dévoilant des essais effectués avec un sérum immunologique contre la syphilis, sans information ni consentement, sur huit sujets de recherche (des mineurs et des prostituées). Le professeur responsable fut sanctionné et le ministre de l'éducation prussien promulgua en 1900 des «instructions officielles à l'intention des directeurs de cliniques...», probablement les premières au monde. Elles ne concernaient que les essais non thérapeutiques – les patients devant se montrer reconnaissants pour les essais thérapeutiques et diagnostiques. L'information (donnée «selon les règles de l'art»), le consentement, l'exclusion des personnes légalement incapables et des mineurs ainsi que l'élaboration d'un protocole furent exigés. Ces «instructions» retinrent aussi peu l'attention que les «directives concernant les nouveaux traitements médicaux et la réalisation d'expériences scientifiques sur l'homme» qui furent édictées en 1931 par le ministère allemand de l'intérieur. Elles distinguaient deux types d'essais et exigeaient que soient tout d'abord menées des expériences sur les animaux. De manière assez typique, ces deux codes ne prévoient aucune sanction en cas de non-respect.

3 Les «expérimentations» menées auprès de «sujets de recherche» ne représentent qu'une partie de la recherche réalisée avec des êtres humains. De ce fait, le «sujet de recherche» est, dans la plupart des cas, remplacé dans le texte par le «participant».

Les expériences réalisées au mépris de la dignité humaine avec des prisonniers des camps nazis furent révélées après la Seconde Guerre mondiale. Ailleurs également, des expérimentations avec des êtres humains, condamnables sur le plan éthique avaient eu lieu, justifiées par les nécessités de la guerre (Schmidt 2007). Lors du procès de Nuremberg contre les crimes de guerre en 1946/47, il s'avéra que les bases légales spécifiques nécessaires pour juger les médecins allemands accusés faisaient défaut. Celles-ci virent le jour avec le Code de Nuremberg, au cours de la procédure. Ses dix points essentiels demandaient notamment une information complète sur les buts, le procédé, le bénéfice et le préjudice potentiels de l'essai, ainsi que le consentement libre et éclairé pour des expérimentations avec des être humains éthiquement justifiées.

Ce code fut diversement accueilli par les organisations nationales de médecins. La Grande-Bretagne et les Pays-Bas l'adoptèrent très tôt, tandis que la plupart des autres pays européens ne le mirent en application qu'avec une vingtaine d'années de retard. La Suisse est le seul pays qui reprit ses dix principes dans les directives de l'ASSM. Deux principes importants – contenus dans le Code de Nuremberg – manquaient encore à la Déclaration d'Helsinki: la responsabilité personnelle et incessible des chercheurs participant à l'essai et le droit du «sujet de recherche» de mettre fin à sa participation (Herranz 1997).

Depuis, un nombre presque incalculable de directives semblables d'associations professionnelles nationales et internationales et d'organisations publiques et non gouvernementales a vu le jour. Faisant suite aux scandales qui ont éclaté dans les années 1960 aux USA et en Allemagne, cette vague de codification était le reflet de la conscience croissante – parmi le corps médical et le public – de la nécessité de réglementer les expérimentations médicales avec des êtres humains. Une uniformisation et une simplification s'imposaient: après un bras de fer qui dura des années, elles eurent lieu en 1997 au Conseil de l'Europe sous la forme d'un consensus minimal typique: la «Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine», un document de droit international également appelé «Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine» (Tröhler 2007). Cette réflexion éthique et juridique continue sur la recherche fut l'une des raisons du changement de statut des participants aux études: au lieu d'une recherche *sur* les êtres humains, il est désormais question d'une recherche *avec* des êtres humains.

Littérature

McLean, C. (1817–18): Results of an Investigation Respecting Epidemic and Pestilential Diseases. London: Underwood, Vol. 2: 500–504.

Maehle, A.-H. (1999): Drugs on Trial: Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century. Amsterdam, Atlanta GA, Rodopi: 268–269.

Tröhler, U. (2000): To Improve the Evidence of Medicine: The Eighteenth Century British Origins of a Critical Approach. Edinburgh: Royal College of Physicians.

Tröhler, U. (2007): The Long Road of Moral Concern: Doctor's Ethos and Statute Law Relating to Human Research in Europe. In: Schmidt, U. / Frewer, A. (eds.), History and Theory of Human experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Stuttgart: Franz Steiner Verlag.

Schmidt, U. (2007): The Nuremberg Doctors' Trial And the Nuremberg Code. In: Schmidt, U. / Frewer, A. (eds.), History and Theory of Human experimentation. The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics. Stuttgart: Franz Steiner Verlag: 71–116.

Herranz, G. (1997): Der Eingang der zehn Nürnberger Postulate in berufsständische Ethik-Kodizes. Ein internationaler Vergleich. In: Ethik und Medizin: 1947–1997; was leistet die Kodifizierung von Ethik? Tröhler U., Reiter-Theil S. (Hrsg.) Göttingen: 171–188.



2. Concepts et domaines

Le mémento définit la recherche avec des êtres humains comme toute forme de recherche systématique et vérifiable de nouvelles connaissances concernant la santé et la maladie. Ce document inclut la recherche réalisée à l'aide de données et d'échantillons humains, car elle peut également avoir des conséquences pour les personnes impliquées. En revanche, la recherche menée avec des embryons, des fœtus ou des personnes décédées n'est pas abordée ici. Il est en outre impossible de délimiter clairement la recherche et les démarches d'assurance qualité, bien que ce point ait une grande importance dans la pratique. Le déroulement des essais classiques de médicaments est strictement formalisé et divisé en quatre phases (de I à IV). Pendant les études épidémiologiques, la santé et la maladie sont analysées non pas à l'échelle des individus isolés, mais en se rapportant à des groupes entiers de personnes. En définitive, les études concernant la santé et la maladie ne sont pas uniquement réalisées en médecine, mais aussi de manière croissante dans diverses disciplines des sciences sociales et humaines, comme l'illustrent les recherches comportementales, relationnelles ou interactionnelles. Des méthodes tant quantitatives que qualitatives interviennent ici: des données non standardisées sont rassemblées et interprétées au cours des études qualitatives, alors que la recherche a lieu à l'aide de données standardisées pour les études quantitatives.

2.1 La recherche avec des êtres humains

Il n'existe pas de définition généralement reconnue de la «recherche»: on entend habituellement par là, une *recherche systématique de nouvelles connaissances, susceptibles d'être généralisées et menées selon des méthodes scientifiques*. Il faut avoir recours aux standards de la communauté scientifique pour savoir ce qui est considéré comme une méthode scientifique.

La *recherche réalisée avec des êtres humains* inclut en principe toute forme de manipulation, de test, d'enquête ou d'observation pratiquée avec des personnes, en tant que volet d'une étude scientifique. Elle n'est pas seulement réalisée en médecine, mais également dans de nombreux autres domaines scientifiques tels que les soins, la pédagogie, la psychologie, l'économie, etc. Ce mémento limite la *recherche avec des êtres humains* à la recherche systématique et vérifiable de nouvelles connaissances concernant la santé et la maladie: les études portant sur des médicaments, les études épidémiologiques et autres ont lieu dans différentes disciplines scientifiques telles que la pharmacie, les sciences infirmières, la psychologie, mais également de plus en plus de manière interdisciplinaire.

Si la *délimitation entre l'assurance qualité et la recherche* n'est pas toujours facile, elle reste importante. Le Tribunal fédéral définit la recherche de manière suffisamment large pour y inclure l'assurance qualité, conformément à la Loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal). Il serait cependant

judicieux d'utiliser la délimitation proposée par Erwin Deutsch (1999): «Si les essais scientifiques visent à améliorer les méthodes médicales et à tracer de nouvelles voies dans la connaissance et la lutte contre la maladie, la mission de l'assurance qualité est d'accorder le *traitement standard*, au niveau le plus uniforme possible, à l'ensemble des malades, dans le respect du cadre financier fixé.»

Le mémento examine l'ensemble des projets de recherche menés avec des êtres humains dans le domaine de la santé et de la maladie. Il inclut les données recueillies et les échantillons humains prélevés lors de projets de recherche biomédicaux, car ils peuvent également avoir des répercussions directes ou indirectes sur les participants. En revanche, la recherche réalisée avec des personnes décédées, des embryons humains ou des fœtus n'est pas abordée ici.

2.2 Etudes portant sur des médicaments

Les études qui permettent un contrôle systématique de la sécurité, de l'efficacité ou d'autres propriétés d'un médicament – ou encore de la biodisponibilité – sont considérées comme des essais cliniques classiques qui produisent la majorité des demandes évaluées par les commissions d'éthique de la recherche. Les essais sont règlementés dans la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) et leur déroulement est formalisé. Les différentes phases⁴ sont définies de la manière suivante:

- *Phase I*: Après des essais réalisés sur des animaux, une nouvelle substance active est, la plupart du temps, testée auprès de «sujets de recherche» en bonne santé. Les tests portant sur les médicaments toxiques (tels que les produits chimiothérapeutiques) – qui ne peuvent être testés que sur des patients – sont ici exclus. Les études de phase I visent en règle générale l'acquisition de premières connaissances sur la tolérance et les effets (secondaires) des différentes doses (premier dosage, dose minimale efficace, dose maximale tolérable). Des données *pharmacocinétiques* et *pharmacodynamiques* sont également recueillies. Si cette phase test s'est bien déroulée, c'est généralement au tour de la phase II de prendre le relais.
- *Phase II*: La substance active est maintenant testée pour la première fois sur des patients. Le médicament est étudié auprès de groupes relativement restreints. L'amélioration des profils pharmacodynamique et pharmacocinétique est prioritaire pendant cette phase qui permet

4 Dans le débat le plus récent, la répartition en phases a été en partie abandonnée en faveur d'une répartition par types d'études (cf. p. ex. European Science Foundation: Investigator-Driven Clinical Trials 2009 ou International Conference on Harmonisation ICH Guideline E8, 1997).

également de puiser les *premières* connaissances sur les effets *thérapeutiques* et la tolérance, tout en analysant de manière plus détaillée le dosage et les effets secondaires.

- *Phase III*: Des études étendues succèdent à une évaluation réussie des phases I et II: elles incluent de nombreux participants et ont pour but d'analyser l'efficacité et la sécurité. La nouvelle thérapie est surtout comparée à la thérapie classique, s'il en existe une. Il est souvent nécessaire d'aménager des études de phase III multicentriques afin d'obtenir le nombre nécessaire de «sujets de recherche». Ce n'est qu'après avoir traversé avec succès la phase III que le médicament obtient son autorisation de mise sur le marché, toujours délivrée par une autorité publique (en Suisse: Swissmedic).
- *Phase IV*: Une fois le médicament sur le marché, des études sont réalisées – concernant plus particulièrement la sécurité, les interactions, etc. – qui, sans être nécessaires à l'autorisation, sont importantes par rapport à l'utilisation optimale pour les indications autorisées. Pendant les premières années, le médicament est souvent observé dans le cadre d'une étude d'accompagnement (*postmarketing surveillance*). Cette phase fait occasionnellement l'objet de discussions critiques, car il n'est pas rare qu'elle serve à propager un nouveau médicament au sein du corps médical.

En principe, cette répartition par phases reste valable pour toutes les autres études d'intervention (telles que l'utilisation de prothèses et de dispositifs médicaux), pour l'application d'autres traitements (comme la physiothérapie ou les méthodes psychosociales) et pour les études réalisées dans le domaine de la prévention. Certaines phases peuvent être supprimées ou structurées différemment, en fonction des interventions.

2.3 Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques regroupent des recherches scientifiques dont l'objectif est l'étude de la santé et de la maladie, non pas chez l'individu isolé, mais au sein de différents groupes de personnes. Au cours de ces études, on détermine le rapport existant entre l'exposition aux facteurs de risque et la maladie. Souvent, les facteurs protecteurs sont également étudiés. En règle générale, on peut distinguer les études d'observation et les études d'intervention.

Dans les *études* dites *de cohorte*, des groupes définis de participants (ou cohortes) sont formés selon des critères précis (p. ex. avec et sans exposition au risque) pour être observés pendant une période définie. Les études de cohorte se prêtent notamment aux recherches sur des critères d'évaluation définis (p. ex. l'influence du tabac sur les maladies cardiovasculaires). Les groupes de contrôle ne doivent se distinguer que par l'absence de l'exposition à étudier.

A l'opposé, les études cas-témoins ne partent pas d'une exposition, mais de caractéristiques précises. On procède à une analyse comparative des caractéristiques qui distinguent un groupe de patients d'un groupe de «personnes bien portantes», afin d'examiner les possibilités d'identification des facteurs de risques. Une identification des dépendances causales est toutefois impossible.

2.4 La recherche en sciences sociales et humaines

Des projets de recherche incluant des personnes sont réalisés non seulement en médecine, mais aussi de plus en plus dans d'autres domaines scientifiques tels que la psychologie, les sciences infirmières ou la sociologie. L'étude portera alors sur des comportements, des relations, des interactions et des processus sociaux (p. ex. dans le cadre d'études psychosociales). Différentes démarches méthodologiques seront choisies en fonction du procédé et de la problématique. Il est ainsi possible de distinguer des méthodes qualitatives et des méthodes quantitatives.

Les *méthodes qualitatives* trouvent leurs racines dans la philosophie et les sciences sociales. Les *méthodes quantitatives*, quant à elles, découlent des prémisses des sciences naturelles et furent surtout développées aux XIX^e et au XX^e siècles, comme procédure standard dans la recherche clinique; elles ont été conçues pour répondre à des questions qui échappent à une méthode quantitative ou dont les résultats seraient faussés ou banalisés par une recherche quantitative. Les deux procédés peuvent se compléter ou être utilisés dans la même étude.

Comme le montre l'exemple de l'anxiété préopératoire, on fait surtout appel aux *méthodes quantitatives des sciences sociales* pour atteindre les objectifs suivants:

1. *Description*: Des aspects choisis d'un phénomène – p. ex. l'anxiété préopératoire – sont relevés à l'aide d'un questionnaire et réunis au moyen de la statistique descriptive – p. ex. le niveau d'anxiété avec différentes dimensions.
2. *Relations*: Démonstration des relations existantes entre des caractéristiques sélectionnées – p. ex. les variables socio-démographiques (âge ou sexe) sur l'évaluation de l'anxiété préopératoire. Les corrélations entre les variables sont calculées et représentées au moyen de la statistique.
3. *Comparaison*: Des institutions ou des groupes de patients sélectionnés sont comparés en ce qui concerne la prise en charge préopératoire et le niveau d'anxiété chez les patients.
4. *Prédiction*: La valeur prédictive de certaines variables est mesurée à l'aide de modèles statistiques – p. ex. la valeur prédictive de la qualité de la prise en charge (telle qu'elle est perçue) sur le niveau d'anxiété ou la valeur prédictive d'une brochure d'information sur le niveau d'anxiété.

Dans le cas des *méthodes qualitatives*, ce sont au contraire la collecte de données non standardisées et leur interprétation (p. ex. l'analyse herméneutique) qui figurent au premier plan. Les approches méthodiques proviennent de différentes disciplines: la «théorie fondée» (ou *Grounded Theory*) a par exemple été développée en sociologie et «l'analyse de contenu» trouve ses origines en psychologie; la «théorie critique» et la «phénoménologie», en revanche, ont leurs racines dans la philosophie. Chacune de ces méthodes se fonde sur des postulats d'où découlent des objectifs de recherche et des procédés. La «théorie fondée» permet de représenter des processus sociaux complexes (comme p. ex. le traitement de la douleur en milieu hospitalier ou la vie avec des maladies chroniques), tandis que les «analyses de contenu» servent à l'exposé nuancé et structuré de contenus d'entretiens et d'autre matériel écrit. La «théorie critique» et les «approches par genre» doivent permettre de dévoiler les injustices politiques et sociales, tandis que la «phénoménologie» sert à expliquer les expériences par l'interprétation de textes d'entretiens.

Littérature

Brink, P.J. / Wood, M.K.J. (1998): *Advance Design in Nursing Research*. Thousand Oaks: Sage.

Cresswell, J. W. (2008): *Qualitative, Quantitative and Mixed Methods Approaches*. Thousand Oakes: Sage.

Creswell, J. W. (2007): *Qualitative Inquiry & Research Design. Choosing Among Five Approaches*. (2nd ed). Thousand Oaks: Sage.

Denzin, N.K. / Lincoln Y.S. (2000): *Handbook of Qualitative Research*. (2nd ed). Thousand Oaks: Sage.

Diekmann, A. (2008): *Empirische Sozialforschung – Grundlagen, Methoden, Anwendungen*. Rowohlt: Reinbek b. Hamburg.

European Science Foundation (2009): *Investigator-Driven Clinical Trials*. www.esf.org

Flick, U. / von Kardorff, E. / Steinke, I. (Hrsg.) (2007): *Qualitative Forschung: Ein Handbuch*. (5. Auflage). Rowohlt: Reinbek b. Hamburg.

Deutsch, E. (1999): *Medizinrecht*. (4. Auflage). Berlin: Springer.

Mayring, P. (2007): *Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken*. (9. Auflage). Weinheim: Beltz.

Toombs, S.K. (2001): *Handbook of Phenomenology and Medicine*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.



3. Cadre juridique

La vue d'ensemble du cadre juridique de la recherche avec des êtres humains tient compte des normes internationales et des réglementations fédérale et cantonale. Au niveau international, il faut signaler la Convention européenne des droits de l'homme et la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. Enfin, la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (qui fut complètement remaniée en 2008) ainsi que les directives CIOMS fournissent une orientation éthique au niveau des directives (soft laws ou «droit souple»). Aujourd'hui déjà, les questions fondamentales de la recherche sont réglées par le droit fédéral – en particulier dans la Loi sur les produits thérapeutiques, dans l'Ordonnance sur les essais cliniques et plus loin, dans la Loi sur la procréation médicalement assistée, la Loi relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, la Loi sur la transplantation et les Lois sur la radioprotection et la protection des données. Au niveau constitutionnel, il faut citer la garantie de la dignité humaine (art. 7 Cst.), le droit à la vie (art. 10 Cst.) et la protection de la sphère privée (art. 13 Cst.) qui jouent un rôle important. La plupart des cantons renvoient à la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques en ce qui concerne la recherche réalisée avec des êtres humains.

La vue d'ensemble suivante présente brièvement les règles et principes généraux en vigueur en Suisse pour les projets de recherche, aux niveaux international, fédéral et cantonal. Les normes spécifiques sont citées en détail dans les chapitres individuels.

3.1 Standards internationaux

Les dispositions concernant la recherche avec des êtres humains découlent de normes internationales, de conventions internationales signées par la Suisse ainsi que de documents et de normes éthiques d'autres organisations se rapportant à la déontologie. Il faut surtout signaler la *Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH)* et la *Convention du Conseil de l'Europe sur les Droits de l'Homme et la biomédecine*, ratifiée par la Suisse en 2008, qui contient dans ses articles 16, 17, 21 et 22 des dispositions obligatoires relatives à la recherche médicale, et certaines directives du Parlement européen et du Conseil de l'Europe – comme la *directive 2001/20/CE* – concernent les études multicentriques sur les médicaments. Parmi les soft laws, il faut surtout signaler les «*Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains*», plus connue sous l'appellation de «*Déclaration d'Helsinki*» de l'Association Médicale Mondiale (voir annexe) et les directives du «*Conseil des Organisations internationales des Sciences Médicales*» (CIOMS).

3.2 Réglementation fédérale

La Suisse ne dispose jusqu'à présent d'aucune législation nationale réglant de manière exhaustive la recherche avec des êtres humains. D'importantes mesures en direction d'une uniformisation ont été prises avec la ratification de la Convention du Conseil de l'Europe sur les Droits de l'Homme et la biomédecine et le projet d'article constitutionnel (art. 118a Cst.) – qui accorde à la Confédération une compétence étendue pour l'adoption des lois dans le domaine de la recherche avec des êtres humains.

Au niveau constitutionnel, les articles 118 al. 2, 119 et 119a Cst. accordent aujourd'hui à la Confédération des compétences réglementaires dans certains domaines précis de la recherche tels que l'utilisation des produits thérapeutiques, des stupéfiants, des organismes, des produits chimiques et des objets qui peuvent présenter un danger pour la santé (art. 118 al. 2 Cst.). En se basant sur ces règles de compétence, la *Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh)* fixe les principes et conditions pour les essais cliniques réalisés avec des produits thérapeutiques (art. 53ss) et est précisée dans l'*Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin)*. Comme mentionné dans l'article 53 LPTh et l'article 4 OClin, les *Lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques (ICH-GCP)* font partie intégrante de la législation.

La Confédération – en se fondant sur les articles 119 et 119a de la Constitution fédérale qui lui confèrent une compétence législative étendue en matière de médecine de transplantation, de procréation médicalement assistée et de génétique dans le domaine humain – a édicté des lois correspondantes:

- La *Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (LPMA)* qui contient des interdictions de recherche (art. 29 al. 1, art. 32 al. 2, art. 35 al. 1 et art. 36 al. 1).
- La recherche avec des cellules souches embryonnaires est par contre autorisée; les exigences sont stipulées dans la *Loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires (LRCS)* et précisées dans l'ordonnance.
- La *Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation)* spécifie à son article 36 le régime et les exigences relatifs à la recherche clinique avec des transplants.
- La *Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)* qui traite de la recherche à son article 20 al. 3.

En outre, d'autres normes importantes sont prévues dans la *Loi fédérale sur la radioprotection (LRaP)* et la *Loi fédérale sur la protection des données (LPD)*.

Bien que la Confédération ne dispose pas à l'heure actuelle d'une compétence attribuée pour réglementer de manière détaillée la recherche avec des êtres humains, une série de règles générales importantes existe à ce sujet. L'absence de normes spécifiques dans le système juridique ne signifie pas pour autant l'absence de règles: des règles générales s'appliquent dans ce cas. Dans ce sens, il n'existe pas de vide juridique dans le domaine de la recherche avec des êtres humains, car les chercheurs sont tenus de respecter les normes générales de la protection des droits de la personnalité ainsi que les droits fondamentaux des participants.

Au niveau constitutionnel, la protection de la personnalité est surtout précisée par le *Code civil suisse (protection de la personnalité, art. 28ss CC)* et le *Code pénal suisse (infractions contre la vie et l'intégrité corporelle, art. 111ss CP)*. En outre, les participants à l'étude peuvent faire valoir *la dignité humaine (art. 7 Cst.)*, *le droit à la vie (art. 10 Cst.)* et *la protection de la sphère privée (art. 13 Cst.)*.

Si les chercheurs doivent respecter les droits fondamentaux des volontaires, ils sont également en droit d'invoquer leurs propres libertés fondamentales et en particulier la *liberté de la science (art. 20 Cst.)*. Ces droits et libertés, comme ceux des participants, ne sont cependant pas absolus. Conformément à l'article 36 de la Constitution fédérale, tout droit fondamental peut être restreint par un intérêt public ou la protection d'un droit fondamental d'autrui. Une telle restriction nécessite une base juridique, doit être proportionnée au but visé et ne pas porter atteinte à ce que l'on nomme l'essence des droits fondamentaux. Dans la recherche avec des êtres humains, les droits fondamentaux des participants peuvent se retrouver en conflit avec ceux des chercheurs et une pesée des intérêts peut être nécessaire au cas par cas. La *garantie de la dignité humaine (art. 7 Cst.)* constitue ici une barrière infranchissable. Un large consensus existe sur le fait qu'un chercheur ne doit pas réaliser d'essai contre la volonté des participants. De même, une étude n'est justifiée que quand elle présente un rapport équilibré entre les risques et les bénéfices. Ce point est également souligné par l'article 2 de la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine qui stipule que l'intérêt et le bien-être de la vie humaine sont prioritaires sur le simple intérêt de la société ou de la science.

3.3 Réglementations cantonales

Au niveau cantonal, les normes se trouvent surtout dans les *lois cantonales sur la santé et les hôpitaux*. Pour toute recherche réalisée avec des êtres humains dans le domaine de la santé, la majorité des cantons (17 au total) renvoient à la loi sur les produits thérapeutiques ou à la directive relative aux bonnes pratiques des essais cliniques (ICH-GCP). Cette dernière faisant référence à la Déclaration d’Helsinki, ses règles se trouvent donc indirectement intégrées dans le droit cantonal.

Si de nombreuses concordances existent au sein des réglementations cantonales, les différences apparaissent dans leur champ d’application: ainsi, l’Argovie et Berne règlent également les études en psychologie clinique, alors que les deux Bâle font référence aux recherches réalisées avec des données et des tissus. Ces dispositions se limitent cependant au domaine de la santé. Certains cantons règlent également des points particuliers: Genève, le Tessin et le Valais prévoient un registre des participants aux études. En outre, plusieurs cantons tels que le Jura, Neuchâtel et le Tessin limitent la participation des personnes incapables de discernement aux études pour lesquelles on peut escompter un bénéfice thérapeutique direct.

Littérature

Knoppers, B. / Sprumont, D. (2000): Human Subjects Research. Ethics and International Codes on Genetic Research; in: Murry, T. H. / Mehlmann, M. J. (eds.). *Encyclopedia of Ethical, Legal, and Policy issues in Biotechnology*. John Wiley & Sons: 566–576.

Manai, D. (2006): *Les droits du patient face à la biomédecine*. Bern: Nomos. 503 ff.

Mannhart, A. (2007): *Menschenwürde und Humanforschung im schweizerischen Verfassungsrecht* in: Dörr, B. S. / Michel, M. (Hrsg.): *Biomedizinrecht*. Zürich, St. Gallen: Nomos. 79–106.

Junod, V. (2005): *Clinical Drug Trials: Studying the Safety and Efficacy of New Pharmaceuticals*. Genève, Zurich, Bâle, Bruxelles: Schulthess / Bruylant. 545 p.

Sprecher, F. (2007): *Rechtliche Rahmenbedingungen der medizinischen Humanforschung*; in: Dörr B. S., Michel, M. (Hrsg.): *Biomedizinrecht*. Zürich, St. Gallen: Nomos. 107–139.

Sprumont, D. (1998): *La protection de la personne dans le domaine de la recherche médicale*; in: *Rapports suisses présentés au XVème Congrès international de droit comparé*.

Publikationen des Schweizerischen Instituts für Rechtsvergleichung. Zürich: Schulthess. 443–478.

Sprumont, D. (1993): *La protection des sujets de recherche*. Dissertation. Freiburg, Bern.

Schweizer, R. J. / van Syk, B. (2007): *Arzt und Forschung*; in: Kuhn M. W. / Poledna T. (Hrsg.). *Arztrecht in der Praxis (2. Auflage)*. Zürich: Schulthess.

→ Lois et normes: voir annexe



4. Introduction à l'éthique de la recherche

La recherche avec des êtres humains soulève le dilemme suivant: même si elle cherche des moyens d'aider les personnes, elle n'agit pas, en premier lieu, en fonction du bien des participants, mais d'un savoir susceptible d'être généralisé. Cette situation peut susciter d'importants conflits d'intérêts et de valeurs sur le plan éthique chez les participants. Lors de l'évaluation de telles situations, l'éthique de la recherche s'appuie sur trois principes fondamentaux: le respect de la personne (autonomie et protection), la bienfaisance (devoir d'éviter les préjudices et de maximiser le bénéfice) et la justice (répartition équitable des chances et des bénéfices). Le respect de sept exigences précises rendra ensuite la recherche clinique éthiquement acceptable: la valeur sociale d'une étude, la méthodologie scientifiquement adéquate, la sélection équitable des participants, un rapport bénéfice-risque acceptable, une évaluation indépendante, le consentement éclairé des participants et le respect à l'égard de toutes les personnes impliquées. Les piliers majeurs de toute éthique de la recherche sont la réflexion éthique des chercheurs eux-mêmes, l'évaluation indépendante par une commission d'éthique, le consentement libre et éclairé des participants à l'étude et l'enracinement des procédures et critères éthiques au sein du débat public.

Le dilemme éthique posé par la recherche avec des êtres humains est manifeste: d'une part, le gain de connaissances améliore les possibilités d'aide aux personnes souffrantes; d'autre part, la recherche n'agit pas, en premier lieu, en fonction du bien des personnes examinées, mais de la production méthodiquement exacte d'un savoir susceptible d'être généralisé. La recherche sert à un groupe de patients ou à la société dans son intégralité, et non pas – ou pas exclusivement – aux participants de l'étude. Ce conflit d'intérêts est exemplaire lorsque deux rôles se rencontrent: le *thérapeute* et le *chercheur* (Marckmann 2003). Le rôle du thérapeute inclut la responsabilité du bien individuel du patient, tandis que le rôle du chercheur comprend l'examen d'une hypothèse à l'aide de méthodes scientifiques. Une réflexion s'impose donc face à ce conflit de valeurs: en quoi consistent les deux responsabilités et comment peuvent-elles s'exercer?

Un conflit de valeurs peut également apparaître chez les patients, s'ils devaient se sentir éventuellement contraints, vis-à-vis de leur médecin, de participer à une étude qu'il leur propose. La garantie du consentement libre et éclairé ne leur semble pas, dans tous les cas, aller de soi. Peut-être doivent-ils examiner s'ils souhaitent en premier lieu être traités de manière optimale ou s'ils ont un devoir de solidarité à l'égard d'autres patients se trouvant dans une situation semblable.

4.1 Principes de l'éthique de la recherche

La formulation la plus couramment employée actuellement pour décrire les principes substantiels de l'éthique de la recherche, trouve son origine dans les travaux réalisés en 1979 par une commission du ministère américain de la santé, devenus célèbres sous l'appellation de «rapport Belmont».

Trois principes sont placés au centre, à savoir:

- le respect de la personne (*Autonomy*);
- la bienfaisance (*Beneficence*);
- la justice (*Justice*).

Le respect de la personne englobe deux volets. Premièrement, les individus doivent être traités comme des sujets autonomes, capables de prendre eux-mêmes les décisions importantes de leur existence. Il en résulte l'exigence de n'associer des personnes à la recherche, que sur la base d'un consentement libre et après une information complète. Deuxièmement, les individus dont l'autonomie est limitée par les circonstances extérieures ou leur propre condition, ont besoin d'une protection particulière. Elle doit être adaptée au projet de recherche et à la situation concrète des personnes et garantir que celles-ci ne seront pas associées à des expériences qui pourraient leur porter préjudice.

La bienfaisance inclut l'obligation de se soucier du bien-être des personnes concernées, ce qui signifie deux choses distinctes: premièrement, le devoir d'éviter les préjudices et deuxièmement, l'obligation de maximiser le bénéfice possible, ce qui comporte toutefois un dilemme: éviter un risque suppose que l'on sache ce qui est nocif. Inversement, ce savoir dépend de preuves qui seront extraites de la recherche. Il peut donc être nécessaire d'exposer les patients à un risque pour savoir ce qui favorise vraiment leur guérison.

La justice implique la responsabilité de répartir de manière équitable les inconvénients, risques, avantages et bénéfices entre les personnes et les différents groupes ainsi que le sens de ce «qui est dû» à quelqu'un, de ce que signifie: l'apprécier à sa juste valeur – en tant qu'individu. Le premier aspect se rapporte à la question de savoir qui profitera des avantages d'une étude et qui devra en assumer les inconvénients; le deuxième aspect concerne la question de savoir dans quelle mesure il faut reconnaître comme égales et traiter de manière responsable des personnes dont la condition peut varier considérablement.

Ces trois principes de l'éthique de la recherche ne permettent cependant pas de déduire la solution à des questions concrètes. Il ne s'agit pas d'instructions concrètes, mais de principes directeurs abstraits à respecter lors de l'évaluation éthique soigneuse des projets de recherche: ils se remplissent de contenu concret avec l'interprétation et l'analyse du cas particulier. Dans la pratique, les différents principes peuvent également se trouver, dans un rapport de tension qui les oppose.

4.2 Exigences éthiques relatives à la conception et la réalisation des études

Quelles sont les conditions à remplir pour que la recherche réalisée avec des êtres humains soit éthiquement raisonnable et donc acceptable? Cette question exige de clarifier et d'appliquer les principes éthiques. A cet égard, Ezekiel et coll. (2000 et 2004)⁵ ont analysé les sources et les directives majeures sur le plan international, depuis le Code de Nuremberg de 1947; ils ont mis en évidence sept exigences concernant la conception et la réalisation des études qui doivent toujours être remplies pour que la recherche clinique soit éthiquement justifiable et acceptable:

- Une étude doit posséder une valeur sociale.
- Une étude doit satisfaire aux exigences de la méthode scientifique.
- La sélection des participants doit être équitable.
- Le rapport bénéfice-risque doit être favorable.
- Une évaluation indépendante est nécessaire.
- Les participants à l'étude doivent avoir donné leur consentement libre et éclairé pour participer.
- Le respect est dû aux participants, pendant toute la durée de l'étude et après son achèvement.

Il est donc manifeste que ce n'est pas exclusivement le consentement éclairé (*informed consent*) qui rend la réalisation de recherches avec des êtres humains éthiquement acceptable, mais que des conditions supplémentaires doivent être remplies. Il existe par ailleurs des situations particulières où le consentement éclairé ne peut pas être obtenu et où la réalisation de projets de recherche est malgré tout équitable et judicieuse. Ces raisons expliquent pourquoi le «consentement éclairé» est une condition qui n'est pas toujours nécessaire et jamais suffisante pour justifier éthiquement la recherche avec des êtres humains.

Les conditions qui viennent d'être mentionnées ne définissent pas les principes éthiques à la manière d'une limite «morale» séparant ce qui est interdit de ce qui ne l'est pas. Il en serait ainsi en formulant des conditions telles que «La recherche pour le bénéfice de tiers sur des personnes incapables de donner leur consentement est interdite» ou encore «La création d'embryons humains à des fins de recherche n'est pas autorisée». Ces conditions n'encouragent donc pas la moralisation de la science, mais permettent une culture de la réflexion au sein de la recherche réalisée

5 Dans la publication de 2004, les auteurs ont ajouté un nouveau critère à ceux qui concernent la recherche dans les pays en développement: «Respect the community's values, culture, traditions, and social practices» (Ezekiel et coll. 2004); cf. aussi les recommandations du Working Group for the Study of Ethical Issues in International Nursing Research 2003, qui proposent deux critères respectueux des cultures: «respect for community» et «contextual caring».

avec des êtres humains; elle laisse de la marge pour des réserves concrètes et morales, importantes pour certains participants et qui, selon les pays, ont été partiellement intégrées dans les dispositions légales, limitant davantage le contexte de ce qui est autorisé.

Ces exigences correspondent aux standards internationaux, aujourd'hui acceptées dans le monde entier. Cependant, malgré cette universalité a priori plausible des exigences, on trouve des particularités culturelles et sociales qui nécessitent une adaptation des critères au contexte: dans certaines cultures, un dialogue avec les aînés de la famille s'imposera – pour des questions de respect, par exemple – avant que la personne ne puisse donner son consentement éclairé. Il est nécessaire de bien connaître les conditions sociales locales pour savoir quelles injustices peuvent survenir lors de la sélection des participants. Dans le détail, les exigences sont les suivantes:

Une étude doit posséder une valeur sociale.

Cette condition peut, par exemple, être remplie lorsque l'étude évalue une intervention diagnostique ou thérapeutique qui pourrait apporter une amélioration de la santé, ou lorsqu'elle examine les causes, les mécanismes pathologiques ou l'épidémiologie d'un phénomène, contribuant au développement d'une telle intervention. L'étude peut également mener à un savoir essentiel sur la structure et la fonction du corps humain, même s'il est sans application pratique directe.

Cette première condition exclut les études qui n'apportent pas de connaissances susceptibles d'être généralisées, celles auxquelles il manque une problématique importante, qui concordent avec des données validées préexistantes ou pour lesquelles aucune publication n'est prévue.

Une étude doit satisfaire aux exigences de la méthode scientifique.

La conception et la réalisation d'une étude doivent pouvoir mener à des résultats scientifiques fiables et valides. Réalisée sans soin ni précision, la recherche scientifique avec des êtres humains est évidemment inacceptable sur le plan éthique, car elle ne mène à aucun résultat exploitable, expose inutilement les personnes à des risques ou des inconvénients et abuse de leur confiance.

La sélection des participants doit être équitable.

La sélection englobe toutes les décisions concernant les personnes incluses dans une étude – des critères spécifiques d’inclusion et d’exclusion à la stratégie de recrutement des participants. Pour qu’une sélection soit équitable, il faut qu’elle dépende en premier lieu des objectifs scientifiques de l’étude et non de la grande disponibilité de groupes (p. ex. en raison de leur dépendance), de privilèges ou d’autres facteurs non liés au but de l’étude. Les groupes ou les individus ne doivent pas non plus être exclus sans raison scientifique valable ou sans qu’ils soient en butte à un risque accru qui justifierait l’exclusion. L’idée directrice est de rendre les résultats de la recherche généralisables pour les groupes qui utiliseront une intervention examinée. Cela signifie que les membres de groupes vulnérables doivent également être inclus dans des études pour ne pas être pénalisés sur le plan médical par une exclusion systématique (enfants, femmes enceintes, minorités, etc.). Une sélection équitable signifie aussi que les groupes et individus qui assument les inconvénients et les risques de la recherche peuvent bénéficier des avantages et que ceux qui perçoivent les bénéfices devraient également supporter une partie des risques et des inconvénients.

Le rapport bénéfice-risque doit être favorable.

L’étude des effets de nouvelles substances actives, d’appareils et de procédures est précisément motivée par un manque de connaissances, rendant l’évaluation approfondie des bénéfices, risques et inconvénients indispensable. Les projets de recherche doivent remplir les trois conditions suivantes:

- des risques potentiels minimisés pour les participants;
- un bénéfice potentiel maximisé;
- un rapport favorable entre les risques et les bénéfices possibles (pour l’individu et la société).

Une évaluation indépendante est nécessaire.

Les chercheurs ont différentes obligations et des intérêts légitimes, parmi lesquels on compte la réalisation d’une recherche de haute qualité, sa rapide exécution, la protection des participants, le traitement optimal des patients, l’obtention de fonds pour la recherche et la promotion de la carrière académique personnelle. Ces intérêts peuvent entrer en conflit et troubler involontairement le jugement des chercheurs sur leurs études. Une vérification de l’étude par des personnes indépendantes réduira leurs répercussions. L’étude pouvant comporter des risques, une évaluation éthique et scientifique par une commission d’éthique de la recherche indépendante s’avère indispensable.

Les participants à l'étude doivent avoir donné leur consentement libre et éclairé pour participer.

Premièrement, le consentement éclairé doit garantir que les personnes sont en mesure de décider elles-mêmes de leur participation à une recherche scientifique. Deuxièmement, il doit assurer qu'elles ne participent à celle-ci que si la recherche est conforme à leurs propres valeurs, intérêts et préférences. Pour pouvoir donner un consentement éclairé valable, elles doivent:

- être informées sur les objectifs, méthodes, risques et bénéfices de l'étude;
- connaître les solutions de remplacement à une participation à la recherche;
- comprendre les informations et mesurer les répercussions sur leur propre situation clinique;
- prendre une décision volontaire en ce qui concerne leur participation.

Chacun de ces éléments est nécessaire pour permettre aux individus d'examiner eux-mêmes si l'étude est compatible avec leurs intérêts; c'est le seul moyen de faire, par la suite, un choix libre et raisonnable. Même les personnes incapables de discernement ont des intérêts et des valeurs propres. Il faut garantir qu'on leur accordera suffisamment d'importance en cas d'inclusion dans une étude.

Le respect est dû aux participants, pendant toute la durée de l'étude et après son achèvement.

Ce point englobe les devoirs suivants:

- La confidentialité doit être préservée en ce qui concerne les informations personnelles recueillies.
- Les participants doivent avoir la possibilité de changer d'avis. S'ils le souhaitent, ils doivent pouvoir quitter l'étude à tout moment sans préjudice.
- Les participants doivent être informés en cas de nouvelles connaissances concernant l'état clinique des patients, les effets de l'intervention étudiée ainsi que ses risques et bénéfices.
- Le bien-être des participants doit être soigneusement contrôlé pendant toute la durée de leur participation. Un traitement médical approprié doit être garanti; le participant doit être retiré de l'étude, en cas de réactions indésirables, de changements dans son état clinique ou si des événements perturbateurs devaient se produire.
- Les participants devraient être mis au courant des résultats de l'étude.
- Les participants doivent être dédommagés pour les préjudices résultants de leur participation à l'étude.

**Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine –
Article 16: Protection des personnes se prêtant à une recherche**

Aucune recherche ne peut être entreprise sur une personne à moins que les conditions suivantes ne soient réunies:

- i. il n'existe pas de méthode alternative à la recherche sur des êtres humains, d'efficacité comparable;
- ii. les risques qui peuvent être encourus par la personne ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels de la recherche;
- iii. le projet de recherche a été approuvé par l'instance compétente, après avoir fait l'objet d'un examen indépendant sur le plan de sa pertinence scientifique, y compris une évaluation de l'importance de l'objectif de la recherche, ainsi que d'un examen pluridisciplinaire de son acceptabilité sur le plan éthique;
- iv. la personne se prêtant à une recherche est informée de ses droits et des garanties prévues par la loi pour sa protection;
- v. le consentement visé à l'art. 5 a été donné expressément, spécifiquement et est consigné par écrit. Ce consentement peut, à tout moment, être librement retiré.

4.3 L'éthique de la recherche comme processus à plusieurs niveaux

La conception et la vérification des projets de recherche comportent une méthode discursive à plusieurs niveaux. A chacun de ces niveaux correspondent des éléments éthiques:

- la réflexion éthique des chercheurs;
- l'évaluation indépendante par une commission d'éthique de la recherche;
- le consentement libre et éclairé des participants à l'étude;
- le suivi critique et continu des procédures et règles de l'éthique de la recherche, au sein du débat public.

L'éthique des chercheurs constitue le premier pilier. Un éventail d'aspects éthiques doit être pris en considération au moment de concevoir une étude. Les chercheurs jouent un rôle essentiel pour identifier et résoudre les problèmes éthiques liés à la recherche, car ils possèdent la meilleure vue d'ensemble des implications de leurs études pour les personnes concernées.

L'évaluation indépendante représente le deuxième pilier: elle est réalisée par une commission d'éthique de la recherche de composition transdisciplinaire qui vérifie la qualité scientifique de l'étude, le rapport bénéfice-risque et les problèmes éthiques possibles.

L'autodétermination des participants forme le troisième pilier. La mission des chercheurs consiste à informer les participants sur tous les aspects importants de l'étude, afin qu'ils comprennent de quel type de décision

il s'agit. Ils doivent savoir quelles autres possibilités de traitement sont exclues, ce qui leur arrive concrètement, connaître les chances et risques liés à l'étude, leurs rôles, droits et obligations, etc. Ils doivent en outre pouvoir poser des questions auxquelles on répondra de manière satisfaisante et en définitive, être en mesure de consentir librement à participer à l'étude ou de refuser sans subir de préjudice.

L'enracinement social des procédures et critères, sous forme de règles transparentes et ouvertement discutées, constitue le quatrième pilier de l'éthique de la recherche. Au titre des règles importantes, il faut citer les lois fédérales et cantonales, les conventions internationales, les normes internationales, mais également des éléments de «*soft law*» telles que les directives éthiques du code de déontologie ou la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Bon nombre de règles restent cependant autant d'approximations qui possèdent, dans le détail, des avantages et des inconvénients. Les conditions peuvent changer et poser de nouveaux défis; la science progresse, rendant possibles de nouveaux types de projets de recherche. Une réflexion critique continue s'impose donc au sein du public, là où les standards établis de l'éthique de la recherche sont constamment amenés à faire leurs preuves.

Littérature

Emanuel, E. J. / Wendler, D. / Grady, C. (2000): What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 283:2701–2711.

Emanuel, E. J. / Wendler, D. / Grady, C. (2004): What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. Journal of Infectious Diseases, 198:930–937.

Evans, D. / Evans, M. (1996): A Decent Proposal. Ethical Review of Clinical Research. Chichester: Wiley.

Farsides, C. (2003): The ethics of clinical research. In: Eckstein, S. (ed.): Manual for Research Ethics Committees. Centre for Medical Law and Ethics, King's College London. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 5–14.

Goering, S. / Holland, S. / Fryer-Edwards, K. (2008): Transforming Genetic Research Practices with Marginalized Communities: A Case for Responsive Justice. The Hastings Center Report 38/2: 43–53.

The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1979): The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research (<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>).

Marckmann, G. (2003): The conceptual foundations of scientific research and medical practice. In: Boomgaarden, J. et al. (eds.): Issues in Medical Research Ethics. New York: Berghahn. 9–14.

Smith, T. (1999): Ethics in Medical Research. A Handbook of Good Practice. Cambridge: Univ. Press.

Stern, J. E. / Lomax, K. (1997): Human Experimentation. In: Elliott, D. / Stern, J.E. (eds.): Research Ethics. A Reader. Hanover: Univ. Press of New England. 286–295.

Working Group for the Study of Ethical Issues in International Nursing Research (2003). Ethical Considerations in International Nursing Research: a report from the international centre for nursing ethics. Nursing Ethics. 10 (2):122–137.



5. Qualité scientifique

Dans une perspective éthique, il est essentiel que la recherche remplisse les exigences de la méthode scientifique, sous peine d'exposer les participants à des risques inutiles. Une condition fondamentale à cela est la réalisation de l'étude par du personnel qualifié. Les principaux critères de la qualité scientifique sont: 1. l'objectivité, i.e. la production de résultats neutres et compréhensibles, 2. la fiabilité, i.e. l'élaboration de résultats fiables et exacts, et 3. la validité, i.e. la réalisation de résultats valides et vérifiables. Pour remplir ces critères, différentes méthodes se sont avérées appropriées ou nécessaires: éviter les biais par l'emploi de groupes de contrôle, de la randomisation et des tests en aveugle; recourir judicieusement à des méthodes statistiques; garantir la transparence. La «fiabilité» regroupe les critères de qualité propres aux recherches qualitatives: 1. la crédibilité, 2. la transposabilité et 3. la fiabilité.

Une étude doit remplir les exigences de méthode scientifique⁶. La conception et la réalisation d'une étude doivent conduire à des résultats fiables et valides. «Réalisée sans soin ni précision», une recherche scientifique avec des êtres humains est évidemment inacceptable sur le plan éthique, car elle ne mène à aucun résultat exploitable, expose inutilement les personnes à des risques ou des désagréments et abuse de leur confiance.

Les principaux critères de la qualité scientifique sont l'objectivité, la fiabilité et la validité:

- Les faits doivent être décrits de manière *objective et neutre*, i.e. indépendamment de l'observateur.
- Les résultats doivent être *fiables et exacts*. L'étude doit être reproductible et mener au même résultat.
- Enfin, une méthode scientifique doit également être *valide*, i.e. elle doit réellement mesurer ou décrire ce qu'elle fixe. Les résultats doivent pouvoir être contrôlés par comparaison avec la réalité et par conséquent être vérifiables.

La composition adéquate de l'équipe de chercheurs dépend de l'objet de la recherche et de la méthode choisie. Les équipes doivent être composées de manière à ce que les rôles, les tâches et les responsabilités des membres de l'équipe soient clairement définis, sans omettre une indemnisation financière pour le travail fourni. Les collaborateurs doivent remplir les conditions nécessaires requises pour réaliser leurs missions.

Les essais cliniques portant sur des médicaments doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin. Outre des aptitudes et des connaissances médicales, la planification de l'essai, la réalisation et l'évaluation requièrent des connaissances supplémentaires en matière de recherche

6 Cf. chapitre 6 des Guidelines for Good Clinical Practices (ICH GCP)

clinique (Bonnes pratiques des essais cliniques, BPEC/GCP)⁷. La compétence nécessaire doit être acquise et complétée dans le cadre d'une formation postgraduée spécifique. Le recours aux Study Nurses se généralise et celles-ci devraient également avoir suivi une formation correspondante.

Loi sur les produits thérapeutiques – Article 53

¹ Tout essai clinique de produits thérapeutiques sur l'être humain doit se dérouler conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques des essais cliniques.

Article 8 OClin

¹ Est habilité à réaliser des essais cliniques à titre d'investigateur:

- a. quiconque est médecin et habilité à exercer cette profession, et
- b. quiconque justifie d'une formation ou d'une expérience suffisantes en matière de bonnes pratiques des essais cliniques.

Déclaration d'Helsinki – Principe 16

La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes scientifiquement qualifiées et expérimentées. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé qualifié et compétent [...].

5.1 Éviter les biais

Un élément central de la recherche scientifique consiste à éviter les distorsions (biais). On entend par là les erreurs systématiques qui peuvent survenir lors de la planification, de la réalisation ou de l'analyse d'une étude. Une partie de ces erreurs peut être évitée ou du moins réduite, par exemple grâce à:

- la création de groupes de contrôle;
- la randomisation et les tests en aveugle;
- la répétition des essais;
- des critères d'inclusion et d'exclusion clairs et formalisés.

Sans *groupes de contrôle*, les résultats d'un essai clinique ne peuvent pas être évalués de manière adéquate. Ils ne doivent se distinguer du groupe test que par le traitement. Les contrôles positifs – avec effet garanti (thérapie classique) – et les contrôles négatifs – avec l'absence garantie d'un effet (placebo) – garantissent que les effets mesurés puissent être attribués à l'étude.

7 www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf

Un *placebo* désigne un médicament factice qui ne se distingue du médicament à tester (*verum*) que par l'absence de substance active. A part cela, il doit être indiscernable du *verum* par sa forme, sa couleur, son poids et son goût. L'utilisation de placebos doit permettre une répartition uniforme des influences atypiques – causées p. ex. par la relation médecin-patients, l'attente ou le conditionnement – sur tous les groupes ainsi que la minimisation d'une possible distorsion des résultats. Un groupe de contrôle supplémentaire peut être ajouté s'il s'avérait nécessaire de quantifier ces effets placebo: aucun traitement ne serait administré à ce groupe, les autres conditions expérimentales étant identiques à celles des groupes placebo et traitement *verum*. Lorsqu'il s'agit de prouver l'efficacité des médicaments, les groupes placebo apportent la preuve la plus évidente, car le contraste entre le traitement par placebo et le traitement avec une substance active est supérieur à celui qui existe lors d'un traitement actif de remplacement.

Lors de la *randomisation*, les patients sont rattachés de manière aléatoire à un groupe test ou à un groupe de contrôle. Ce procédé réduit les biais en répartissant uniformément les influences d'autres facteurs non considérés dans la conception de la recherche (p. ex. les effets saisonniers) sur tous les groupes participants. La randomisation est la condition préalable pour un test en aveugle.

Les *tests en aveugle* sont un instrument essentiel permettant d'exclure les influences inconscientes et subjectives (attente, suggestion) chez le directeur de la recherche et les patients.

Les études en aveugle se subdivisent comme suit:

- *Etude en simple aveugle*: les participants à l'étude ou l'investigateur ne sont pas mis au courant de l'intervention respectivement reçue ou administrée.
- *Etude en double aveugle*: ni les volontaires ni les investigateurs ne connaissent la répartition de l'intervention sur les participants.

Mais pour bien des problématiques (p. ex. en chirurgie ou en psychologie), le recours à une étude en aveugle est impossible ou limité. Les essais cliniques randomisés, contrôlés, réalisés en double aveugle et les évaluations systématiques de ces études possèdent la plus grande pertinence scientifique.

Des critères d'inclusion et d'exclusion clairs et formulés de manière explicite définissent la population avec laquelle la recherche sera effectuée, mais également celle à laquelle les résultats pourront être appliqués par la suite. Les patients «à disposition» de l'institution ne doivent pas simplement être inclus dans l'étude, entraînant ainsi l'un des biais les plus fréquents – le biais de sélection: les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être adaptés à la problématique et scientifiquement justifiables.

Le biais de sélection est fréquent dans les *évaluations de tests diagnostiques*, lorsqu'il s'agit de déterminer leur capacité à reconnaître une condition médicale précise. Il est alors nécessaire de choisir un essai comparatif à la fois sûr, validé et accepté – qu'on appelle gold standard – ainsi qu'un collectif de patients comparable à celui qui doit être utilisé pour le test. La non-observation de ces conditions rend inutilisables la sensibilité (la part effectivement positive), la spécificité (la part effectivement négative) et la valeur prédictive positive et négative (*positive and negative predictive value*) des tests évalués.

5.2 Recours adéquat aux méthodes statistiques

Lors de l'évaluation d'études quantitatives, on accorde une importance centrale aux méthodes statistiques. La statistique descriptive permet de décrire les valeurs moyennes, les dispersions et éventuellement la distribution des résultats. La statistique de test sert, entre autres, à la description des différences au sein des différents groupes. Ces différences sont acceptées comme «significatives» ou rejetées comme étant «non significatives». Au moment d'interpréter les résultats, il ne faut pas oublier que la signification statistique n'est pas assimilable à l'importance clinique.

La valeur dite de p sert à définir la signification. Une valeur de p inférieure à 0,05 signifie qu'avec une probabilité de moins de 5% les différences trouvées dans les effets sont dues au hasard. A contrario, on évoquera alors une probabilité supérieure à 95% de différences statistiquement significatives entre les groupes participants. Etant donné que la valeur de p dépend aussi – du moins indirectement – du nombre de participants examinés, une valeur de p supérieure à 0,05 ne signifie pas nécessairement une égalité des effets au sein des groupes participants. Pour garantir qu'un test statistique permette de reconnaître comme vraiment significatives des différences entre les groupes participants, il faut choisir un nombre de participants suffisamment élevé au moment de planifier l'étude (pouvoir de discrimination, calcul de la puissance). Cette estimation du nombre de cas est généralement réalisée pour le critère principal d'évaluation de l'étude. Plus on réalise de comparaisons au sein d'une étude, plus la probabilité d'une valeur de p faussement significative sera forte. Cela s'applique tout particulièrement aux études incluant des critères d'évaluation multiples ou des sous-groupes.

Il existe un grand nombre de méthodes statistiques impossibles à aborder ici de manière approfondie. Des expertises statistiques doivent être incluses dès la phase de planification d'un projet de recherche.

5.3 Critères de qualité en recherche qualitative

En recherche qualitative, le développement des critères de qualité, regroupés sous le terme général de «fiabilité» (*trustworthiness*) (Lincoln, Guba 1985) relève d'une assez longue tradition. Dans ce type de recherche, on part du principe que des instruments de saisie non standardisés seront utilisés: les chercheurs peuvent par exemple être eux-mêmes «l'instrument» de saisie des données, lorsqu'ils mènent individuellement, grâce à des techniques d'entretien, un discours dirigé dans chaque entrevue, afin de générer des données de la manière la plus dense possible. Il est impossible de reproduire de telles saisies, en raison d'une réalisation unique ou répétée, à un endroit et à un moment précis. C'est pourquoi des critères spécifiques ont été développés pour évaluer la qualité d'une étude qualitative:

- a. La *crédibilité* (*credibility*) peut être obtenue grâce à diverses techniques. Elle est assurée, d'une part, par une présence prolongée sur le terrain, par une longue expérience du sujet ou par la «triangulation» des données – p. ex. en combinant des données (des entrevues) et des observations. D'autre part, la qualité de l'étude doit être promue par la discussion des données avec des chercheurs (*peer debriefings*) et des participants (*member checking*) ou encore par une validation discursive. Enfin, la prise en considération de cas négatifs ou de contrastes démontre que les chercheurs examinent toute l'étendue du sujet.
- b. La *transposabilité* (*transferability*) est obtenue par une présentation claire des résultats, grâce à des descriptions détaillées et des discussions. Une présentation concluante permet la réflexion et l'interprétation des faits au niveau de la pratique personnelle. Les résultats peuvent, par leur bonne présentation, être utilisés pour des explorations ultérieures. Dans la littérature en langue allemande, ce critère est quelquefois appelé généralisabilité et s'oppose à la notion de représentativité provenant de la terminologie propre à la recherche quantitative (Merkens 2000).
- c. La *fiabilité* (*dependability*) peut être améliorée lorsque les équipes de recherche réalisent la collecte et l'analyse de données en deux groupes et examinent régulièrement et sans délai les points communs et les différences. Cette méthode suppose toutefois que les objectifs et les questions liées à la recherche soient à la fois bien connus des deux groupes et bien ancrés sur le plan méthodique, de manière à ce que la discussion avec le deuxième groupe puisse immédiatement être engagée en cas de modification du plan d'étude. La discussion critique – portant sur la réalisation de l'étude, l'analyse et les résultats des données – par une commission interne ou/et externe à l'université, dans le cadre de colloques consacrés à la recherche, contribue également à la fiabilité.

- d. La *confirmation (confirmability)* – au sens d’un audit ou d’une sorte de «vérification des comptes» (Steinke 1999) – favorise la qualité de la réalisation de l’étude. A cette fin, le contenu de l’audit et sa procédure sont décrits en détail.

Dans les pays germanophones, un catalogue de sept critères essentiels a été établi, en guise de proposition d’évaluation de la recherche qualitative (Steinke 1999).

Ces critères servent de point de référence pour l’orientation pendant la recherche ainsi qu’à la réflexion sur les étapes de la recherche et donc à la réduction de leur caractère arbitraire; ils permettent également la communicabilité des travaux de recherche aux milieux concernés.

Les critères sont les suivants:

- plausibilité intersubjective;
- indication du processus de recherche et des critères d’évaluation;
- ancrage empirique de la formation et de l’examen des théories;
- mention de la limitation du plan d’étude;
- subjectivité analysée;
- cohérence;
- importance.

5.4 Transparence

Une description exacte des méthodes employées est indispensable à la réalisation scientifique et à l’évaluation d’une étude. Seule une description claire et complète de la méthode permet aux autres scientifiques d’évaluer les forces et les faiblesses de l’étude et de l’intégrer dans des évaluations systématiques et des méta-analyses. Lors de la publication, les conflits d’intérêts (p. ex. le sponsoring) doivent être révélés afin de pouvoir identifier des évaluations de résultats éventuellement trop positives. Les critères selon CONSORT⁸, STROBE⁹ etc. sont à la fois utiles et prescrits comme standards par de nombreuses publications.

L’ensemble des résultats de l’étude devrait faire l’objet d’une publication ou être rendu accessible au public sous une autre forme, afin de permettre de se faire une idée exacte et scientifique des traitements étudiés (p. ex. dans les méta-analyses).¹⁰ C’est l’unique moyen d’éviter une exposition inutile des patients à des traitements inefficaces ou mal tolérés. Les

8 Recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials, voir: www.consort-statement.org/

9 Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, voir: www.strobe-statement.org/

10 Une discussion est également en cours en Suisse, en ce qui concerne l’introduction d’un registre d’études. Sur le plan international, il existe déjà une International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), voir: www.who.int/ictcp/en/index.html.

résultats négatifs des études doivent également être publiés afin d'éviter les biais de publication. C'est pourquoi les essais cliniques devraient être enregistrés dans des registres d'essais internationaux et généralement accessibles, avant de débiter. Ce point est, aujourd'hui déjà, exigé par de nombreuses publications.

Dans le cas des études multicentriques, l'investigateur principal ou le promoteur procède généralement à une publication générale préalable. Des résultats partiels peuvent être publiés, lorsque la publication générale est retardée sans raison valable. Le promoteur peut repousser la publication sans autre justification jusqu'à ce que le brevet soit provisoirement déposé, en cas de publication de données importantes pour une demande de brevet. Il peut proposer des modifications fondées pour toutes les publications, mais n'a pas le droit d'empêcher définitivement la publication d'une étude.

Déclaration d'Helsinki – Principes 19 et 30

¹⁹ Tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

³⁰ Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication devrait mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

Littérature

Bachmann, L. M. / Puhan, M. A. / Steurer J. (Hrsg.) (2008): Patientenorientierte Forschung. Einführung in die Planung und Durchführung einer Studie. Bern: Hans Huber Verlag.

Halpern, S. D. / Karlawish, J. H. T. / Berlin, J. A. (2002): The Continuing Unethical Conduct of Underpowered Clinical Trials. JAMA 288: 358–362.

Lincoln, Y. S. / Guba, E. G. (1985): Naturalistic inquiry. Beverly Hills: Sage.

Steinke, I. (1999): Kriterien qualitativer Forschung – Ansätze zur Bewertung qualitativ-empirischer Sozialforschung. Weinheim: Juventa.



6. Consentement éclairé

L'exigence éthique de base du consentement éclairé repose sur l'idéal moral de l'autonomie, c'est-à-dire sur l'autodétermination de la personne. Si l'information doit être détaillée, elle ne peut toutefois jamais être vraiment complète, de par la participation de profanes en médecine. Cela explique l'importance, pour les participants, de la manière dont l'information sur une étude sera transmise. Un consentement ne peut être libre que si la personne est capable de discernement et indépendante dans son jugement; elle n'est informée que si toutes les informations importantes lui ont été données et qu'elle les a comprises; un consentement n'est accordé que s'il est expressément formulé et documenté par une signature. Le cas spécial du consentement par un représentant pour les personnes incapables de discernement est particulièrement délicat lorsqu'une prise de risques ou d'inconvénients non compensées par un bénéfice immédiat, sont demandées aux participants.

Dans l'éthique de la recherche, le consentement éclairé (*informed consent*) est une condition fondamentale à la recherche réalisée avec des êtres humains. Ce point découle des considérations suivantes: demander à une personne de prendre un risque ne peut pas être une injustice, si la personne concernée s'expose de son plein gré à ce risque. On retrouve ici l'idéal moral de l'autonomie qui ne signifie pas seulement l'indépendance de la décision, mais également l'autodétermination raisonnable, fondée sur des principes (O'Neill 2002). C'est pourquoi la liberté ou le volontariat fait nécessairement partie d'un consentement éclairé. Le respect de l'autonomie prescrit par conséquent une information adéquate du participant potentiel au sujet de l'étude et le respect de son droit à consentir ou à refuser de participer à l'étude et à la quitter à tout moment, par la suite.

Le consentement libre et éclairé à une étude pose des exigences élevées pour les participants, que leur méconnaissance de la médecine et, peut-être, leur maladie empêchent partiellement de satisfaire. Si l'information sur l'étude doit être détaillée, elle ne *peut* toutefois jamais être vraiment complète. Du point de vue du chercheur, c'est souvent le contenu de l'information qui se trouve placé au premier plan, i.e. la question de savoir ce sur quoi porte la recherche. Pour les participants en revanche, c'est plutôt la manière d'informer et de communiquer au sujet de l'étude qui est déterminante. Le consentement entièrement éclairé restant un idéal, c'est le processus d'information et de consentement qui passe au premier plan dans le domaine de l'éthique.

6.1 Information des participants à l'étude

Les personnes impliquées dans un projet de recherche doivent être informées de manière détaillée au sujet du projet, des conséquences d'une participation à l'étude et de tous les avantages et inconvénients. Leur consentement libre et éclairé à la participation à l'étude doit être documenté au moyen d'une signature. L'étude est considérée comme éthiquement (et juridiquement) délicate lorsque ce consentement formellement exprimé fait défaut. Cette règle admet certaines exceptions dans certaines situations bien définies pour lesquelles le consentement des participants à l'étude est impossible à obtenir (cf. chapitre 6.3).

Les participants potentiels à une étude sont informés oralement et par écrit au sujet de l'étude; cette information doit être rédigée dans un langage compréhensible par les participants potentiels et prendre leur situation en considération. L'information écrite ne doit pas se réduire à un abrégé du plan d'étude, mais doit contenir les éléments nécessaires à la décision de participer à l'étude.

L'information aux participants devrait inclure les éléments suivants¹¹:

- description générale de l'étude (incluant le promoteur);
- sélection des participants (raison de la demande de participer à l'étude; principaux critères d'inclusion);
- mention du caractère facultatif de la participation à l'étude et, pour les études réalisées avec des patients, de la possibilité de les quitter à tout moment sans avoir à donner de motif et sans préjudice pour la suite du traitement;
- conception et déroulement de l'étude;
- autres méthodes possibles de traitement;
- bénéfices possibles liées à la participation à l'étude;
- risques, inconvénients et effets secondaires possibles et connus;
- devoirs du participant, de l'investigateur et du directeur d'étude;
- garantie d'une communication rapide des nouvelles connaissances sur les bénéfices et la sécurité de la participation à l'étude, pouvant avoir une influence sur la déclaration de consentement;
- dispositions relatives à la confidentialité et la protection des données;
- remboursement des dépenses du participant à l'étude, informations concernant le dédommagement et éventuellement la répartition des coûts entre le promoteur et l'assurance-maladie;
- conditions relatives à une interruption involontaire de l'étude;
- couverture des préjudices résultant de l'étude;
- adresse et numéro de téléphone d'une personne à contacter.

11 Cf. les guides de la Communauté de travail des commissions d'éthique de la recherche en Suisse (AGEK/CT CER) et de Swismedic concernant l'élaboration d'une information aux patients/sujets de recherche: www.swissethics.ch (formulaires).

Au moment de rédiger la brochure d'information sur l'étude, on peut partir du principe que les personnes à qui l'on demande de participer sont raisonnables, intéressées et qu'elles souhaitent être mises au courant de tout ce qui les concerne au sujet de l'étude. Elles doivent pouvoir prendre leur décision sur la base de ces informations.

Le consentement à la participation à une étude entraîne deux effets (Faden, Beauchamp 1986):

- La personne sollicitée *autorise* les chercheurs à l'intégrer dans l'étude, aux conditions convenues, et à réaliser la recherche.
- Le consentement *entre en vigueur* par la signature apposée et *est valable*, conformément aux règles institutionnelles et juridiques.

6.2 Consentement

Les conditions suivantes doivent être remplies pour pouvoir parler de consentement libre et éclairé.

Le consentement ne peut être qualifié de *libre* que s'il est accordé par une personne:

- capable de discernement en ce qui concerne cette décision et
- indépendante dans son jugement;

le consentement n'est *éclairé* que si la personne

- a reçu toutes les informations importantes et
- qu'elle les a comprises;

la personne n'accorde son *consentement*, qu'à condition

- d'exprimer par là sa volonté de participer et
- que sa volonté soit visible par les autres et objectivement prouvée.

Toutefois, plusieurs restrictions sont possibles dans la pratique:

- La capacité de discernement – par rapport à cette décision – peut se trouver limitée parce que la personne est malade et n'est pas en mesure de consentir à cette décision, de la manière qui s'imposerait en principe.
- La confiance du participant dans la médecine ou en la personne qui le traite peut jouer un rôle important, au moment de la décision.
- Les éclaircissements apportés par l'information sur l'étude sont souvent insuffisants pour appréhender son objectif.
- La personne ne comprend peut-être pas tous les détails contenus dans les documents, dans le sens où ils ont été intentionnés dans l'étude.

Il arrive donc souvent que le consentement soit davantage un acte de tolérance qu'un acte de volonté. Seule sa face externe – à savoir la documentation à la fois objective et valable du consentement signé – est clairement vérifiable. A cela vient s'ajouter une difficulté supplémentaire: la commission d'éthique de la recherche ne voit que les documents utilisés – l'information sur l'étude et le formulaire de consentement – et n'est pas en mesure d'appréhender le véritable processus de communication. Elle doit donc partir du principe que ceux qui réalisent l'étude assurent les entretiens d'une manière optimale et appropriée à la situation réelle. Elle vérifie les documents afin qu'ils puissent soutenir ce processus de la meilleure manière possible.

Dans le meilleur des cas, l'information écrite sur l'étude représente un document de référence, bien adapté au processus oral du consentement. L'entretien portera sur les contenus qui y sont consignés. L'information écrite constitue, par ailleurs, un document qui reste en possession des participants à l'étude et qu'ils peuvent à tout moment consulter, ainsi que leurs proches.

Loi sur les produits thérapeutiques – Article 54

¹ Pour que des essais cliniques puissent être effectués, il faut notamment:

- a. que les sujets de recherche aient donné leur consentement libre, exprès et éclairé, par écrit ou attesté par écrit, après avoir été informés notamment sur:
 1. la nature et le but de l'essai;
 2. l'ensemble des actes et des analyses impliqués;
 3. l'existence d'autres traitements que ceux prévus dans l'essai;
 4. les risques, les inconforts et les bénéfices prévisibles;
 5. leur droit à une compensation en cas de dommages imputables à l'essai;
 6. leur liberté de retirer leur consentement à tout moment sans préjudice pour leur prise en charge thérapeutique;

6.3 Consentement par un représentant

Les situations dans lesquelles la personne ne peut pas accorder elle-même son consentement à participer – suite à une incapacité (partielle) de discernement (p. ex. les enfants ou les patients comateux) – présentent une problématique particulière. Dans ce cas, une personne habilitée conformément à la loi (c.-à-d. un représentant) doit consentir à la participation à l'étude. Cette situation présente des problèmes supplémentaires: premièrement, il se peut que les valeurs et les intérêts du représentant ne correspondent pas à ceux du représenté; deuxièmement, toutes les personnes incapables de discernement ne disposent pas d'un représentant.

Le consentement par un représentant pour des études réalisées dans un contexte thérapeutique est considéré traditionnellement comme moins problématique que celui accordé pour des études où aucun bénéfice pour la santé ne peut être attendu par les personnes concernées (études «pour le bénéfice de tiers»¹²). Cette opinion peut toutefois empêcher de remarquer que des études réalisées dans le contexte thérapeutique peuvent également entraîner des risques graves, rendant un consentement par un représentant très problématique. Une question éthique de fond se pose ici: à quelles conditions un représentant peut-il consentir à la participation à une étude?

Un large accord existe sur le fait qu'un risque élevé «au service de la science» doit tout au plus être pris librement par des personnes capables de discernement – et seulement avec des réserves – et que ce risque ne peut jamais faire l'objet d'un consentement par un représentant. Différentes positions coexistent cependant face à la question de savoir jusqu'où il est possible de demander à des personnes incapables de donner leur consentement, de prendre sur elles des risques ou des inconvénients dans l'intérêt de la connaissance scientifique. Certains exigent que la recherche «pour le bénéfice de tiers» soit complètement interdite, d'autres demandent que l'étude ne comporte qu'un minimum de risques et d'inconvénients tandis que d'autres encore défendent la nécessité d'un contrôle de l'acceptabilité des risques et des inconvénients qui tiennent compte du contexte.

La première position se justifie de la manière suivante: le fait d'imposer des risques ou des inconvénients dans le seul but de gagner de nouvelles connaissances correspond à une instrumentalisation inadmissible de la personne. Un abandon de la recherche «pour le bénéfice de tiers» – dans le cas des personnes n'ayant pas la capacité de consentir – réduirait toutefois considérablement les connaissances médicales en faveur de patients n'ayant pas la capacité de consentir (p. ex. les enfants). Les progrès thérapeutiques sont souvent impossibles sans études préalables qui accompagnent la recherche en thérapie. Ce conflit peut être désamorcé en évitant de définir le rôle des personnes incapables de donner leur consentement par la seule relation abstraite moyens-buts et en juxtapo-

12 Cf. chapitre 7 sur la discussion critique concernant la distinction entre la recherche pour le bénéfice de tiers et la recherche thérapeutique.

sant d'autres perspectives importantes. Même chez ceux qui n'ont pas la capacité de consentir, on perçoit souvent le besoin d'être utile aux autres, à moins que les représentants n'aient un intérêt légitime à encourager ce besoin (p. ex. les parents pour leurs enfants). Il est évidemment nécessaire de s'assurer que ce besoin ne sera pas exploité et il est donc essentiel de procéder à un examen soigneux des bénéfices, risques et inconvénients d'une étude afin que la participation ne cause aucun tort aux personnes impliquées. Sur la base de telles réflexions, on soutient aujourd'hui majoritairement – et c'est le cas de l'ASSM – qu'un représentant peut consentir, à des conditions strictes, à une participation (cf. de manière détaillée au chapitre 10).

6.4 Ethique du processus de consentement

Pour les participants à une étude, la manière de transmettre l'information est plus importante que son aspect formel (la remise de l'information écrite et du consentement). La recherche éthique menée ces dernières années a révélé d'importants aspects à ce sujet: le consentement éclairé est interprété à la manière d'un processus communicationnel qui débute avant le véritable consentement. Le débat ne se limite pas au contenu formel de l'information, c'est bien plus le processus de l'interaction communicationnelle qui se trouve au cœur même de la réflexion médico-éthique.

Même si l'on reconnaît l'ensemble des restrictions, le consentement exprime la reconnaissance du participant en tant que sujet dont on ne peut pas disposer. Il s'agit, dans ce processus, de mettre la perspective de l'autre en valeur, conformément au principe dialogique. Le consentement éclairé ne requiert pas de mettre au même niveau le directeur de recherche et le participant, mais bien plus d'apprécier cette asymétrie par une reconnaissance réciproque de la situation telle que l'autre la perçoit. Cela présuppose la capacité à l'empathie, nécessaire pour comprendre la perspective de l'autre.

Les éléments d'une éthique du processus de consentement peuvent inclure une communication loyale – au sein d'un processus de parole et d'écoute – et la sensibilité pour la signification de l'acte, vue par les participants à l'étude.

Littérature

Appelbaum, P. et al. (1987): False Hopes and Best Data: Consent to Research and the Therapeutic Misconception. *The Hastings Center Report* 17/2: pp. 20–24.

Bachmann, G. (2003): Review Essay – Volenti non fit iniuria – How to make a principle work. *German Law Journal*. 4:1033–1042.

Beecher, H. K. (1959): Experimentation in Man. *JAMA*. 169:472ff.

Bongrand, P. C. (1905): De l'expérimentation sur l'homme. Sa valeur scientifique et sa légitimité. Bordeaux: Cadoret.

Beauchamp, T. L. / Childress, J. F. (2008): *Principles of Biomedical Ethics*. 6th ed. Oxford: Oxford University Press.

Faden, R. / Beauchamp, T. L. (1986): *A History and Theory of Informed Consent*. New York: Oxford University Press.

Hoeyer, K. / Lynøe, N. (2006): Motivating donors to genetic research? Anthropological reasons to rethink the role of informed consent. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 9:13–23.

Kimmelman, J. (2007): The Therapeutic Misconception. Treatment, Research, and Confusion. *The Hastings Center Report* 37/6: pp. 36–42.

Kittay, E. F. (1999): *Love's Labor. Essays on Women, Equality, and Dependency*. New York: Routledge.

Maio, G. (2002): *Ethik der Forschung am Menschen*. Stuttgart-Bad Cannstatt: Frommann-Holzboog.

Manson, N. C. / O'Neill, O. (2007): *Rethinking Informed Consent in Bioethics*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

O'Neill, O. (2002): *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Rehmann-Sutter, C. (2006): Ist ein informed consent wirklich möglich? *Therapeutische Umschau*. 63:699–702.

Wendler, D. / Grady C. (2008): What should research participants to understand they are participants in research? *Bioethics*. 22:203–208.



7. Evaluation des bénéfices et des risques – Examen de l’acceptabilité

On entend par risque le préjudice prévisible et la probabilité avec laquelle il survient. Inversement, les bénéfices correspondent au résultat favorable possible et à sa probabilité. Les inconvénients, en revanche, ne sont que des perturbations passagères du bien-être d’un participant, liées à l’étude. Du point de vue éthique, il est essentiel de procéder à l’examen de l’acceptabilité des risques et des inconvénients ainsi qu’à l’évaluation de la distribution des bénéfices et des risques parmi les personnes ou groupes concernés. Il faut éviter de créer des attentes trop élevées face à de nouveaux traitements et de sous-estimer ou de ne pas tenir compte des risques. Chaque étude devrait être planifiée de manière à ce que les participants ne soient exposés qu’aux risques les plus faibles possible. En ce qui concerne l’acceptabilité, il est important de maintenir les risques et les inconvénients au niveau le plus faible possible, de maximiser le bénéfice réalisable et de faire en sorte que celui-ci l’emporte sur le préjudice potentiel. Il faut remarquer que l’acceptabilité d’un risque ne peut être déterminée que par rapport à la situation existante et non de manière absolue. Un paiement ne devrait être effectué qu’au sens d’un dédommagement financier pour l’engagement déployé et non d’une compensation pour des risques acceptés. Les approches éthiques les plus récentes abordent des questions telles que l’évaluation variable des risques dans les études avec placebo, la participation accrue des femmes à la recherche ou la prise en compte de risques pour la société et l’environnement.

L’étude de nouvelles substances actives, d’appareils (dispositifs médicaux) et de méthodes est précisément motivée par un manque de connaissances sur leurs effets; l’incertitude est plus forte dans les premières phases, rendant un examen soigneux des bénéfices, risques et inconvénients indispensable. La plupart des lois et des directives éthiques demandent que les risques et inconvénients liés à une étude ne soient pas, pour les participants, disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels.

Dans le contexte d’une étude, le *risque* correspond au préjudice prévisible (gravité du préjudice) et à la probabilité avec laquelle il peut survenir. Dans ce cas, il s’agit toujours des risques directs découlant de l’intervention même, qu’une personne prend, en comparaison à la situation de non-participation à l’étude. Les *inconvénients*, en revanche, ne sont que des perturbations passagères du bien-être d’un participant liées à l’étude. Inversement, un bénéfice correspond à un *résultat favorable possible et à la probabilité de le voir se réaliser*. Parmi les *bénéfices* de l’étude, on ne compte pas seulement une meilleure évolution ou le pronostic possible d’une maladie par l’accès précoce à un nouveau médicament. Selon les cas, ils correspondent également une meilleure prise en charge du patient grâce à

des *Study Nurses* ou autres. La participation à une étude n'entraîne toutefois pas nécessairement un bénéfice pour les participants et la différenciation entre ce qu'on nomme la «recherche thérapeutique» (comportant un bénéfice direct possible pour les participants) et la «recherche dite pour le bénéfice de tiers» (ou «recherche non thérapeutique») fait de plus en plus l'objet de discussions critiques.

Kleist et coll. résument ainsi l'évolution du débat dans ce domaine: «La première version de la Déclaration d'Helsinki datant de 1964 faisait la différence entre une recherche thérapeutique (des essais cliniques) – dont le patient tirait un avantage personnel et potentiel – et une recherche sur l'homme, de nature non thérapeutique (expérimentale) et biomédicale. Un argument essentiel avancé pour justifier cette différenciation était que, dans le cas contraire, les études non thérapeutiques auraient également été autorisées sur des personnes incapables de donner leur consentement. Ces limites s'effacèrent toutefois progressivement avec la mise en place dans les années 1970 d'études randomisées et contrôlées par placebo. Il devint évident que la recherche thérapeutique englobait également des éléments non thérapeutiques et la différenciation apparut de plus en plus illogique. A cela vint s'ajouter une problématique éthique due à une altération du processus d'information et de consentement: la notion de recherche thérapeutique encourage le rapprochement avec une thérapie établie, reléguant ainsi au second plan l'évaluation du bénéfice et du risque d'une étude. Après une vive controverse, la différenciation entre les deux types de recherche fut abandonnée lors de la révision de la Déclaration d'Helsinki en 2000. En contrepartie, les processus d'évaluation (du bénéfice et du risque) et de consentement éclairé furent renforcés et la protection des patients dans les groupes de contrôle placée à un niveau élevé.» (Kleist / Zerobin Kleist, 2009).

En principe, les risques inhérents à une étude doivent être considérés comme des risques imposés et non comme des risques qu'on serait prêt à prendre de son plein gré, pour son épanouissement personnel. Les risques présentés par une étude exigent de s'interroger pour savoir si on peut les encourir ou s'ils sont admissibles pour quelqu'un. Parallèlement, il existe des personnes ou des institutions qui ont un intérêt dans la réalisation de l'étude, qui profitent des résultats ou tirent un avantage de leur participation. Tout va donc dépendre de la distribution des avantages et des inconvénients entre les personnes et les groupes.

Au niveau éthique, deux questions se posent face aux risques présentés par une étude:

- Le risque peut-il être imposé au participant?
- Les risques et les bénéfices sont-ils partagés entre des personnes et des groupes identiques ou différents?

La première question touche la responsabilité au sens de l'assistance des personnes concernées. La deuxième se rapporte à l'équité dans la distribution des risques et des bénéfices.

L'évaluation d'un risque n'est possible que dans un contexte où – en plus du risque – c'est la situation initiale de la personne qui joue un rôle (Bonß 1995). Des risques importants sembleront éventuellement plus acceptables à un patient dont la survie dépendra de la découverte d'un nouveau traitement qu'à une personne bien portante ou à quelqu'un qui, de toute façon, peut compter sur le rétablissement de sa santé. De manière analogue, les bénéfices auront plus ou moins d'importance en fonction du contexte. Ce point est central: en plus d'un aspect objectivement représentable (préjudice et probabilité), le risque et le bénéfice possèdent un côté subjectif qui aura de l'importance pour évaluer l'acceptabilité d'une étude et examiner son adéquation.

7.1 Comparabilité des risques et des bénéfices

Les patients doivent être considérés a priori comme vulnérables lorsqu'on suscite chez eux l'espoir d'une amélioration en participant à une étude. Un examen particulier s'impose donc pour les études concernant un médicament qui permet d'espérer, sans toutefois la garantir, une efficacité supérieure à la thérapie disponible. Les études se rapprochant d'un traitement thérapeutique à mesure que les raisons de leur supériorité sont convaincantes et que l'assurance d'une efficacité des thérapies disponibles est précaire. Il faut toutefois surveiller les risques qui se présentent tant pour les médecins que pour les participants: en évitant, d'une part, de placer des attentes trop élevées dans de nouvelles formes de traitement et, d'autre part, de sous-estimer ou de ne pas tenir compte des risques de l'étude.¹³ Les patients qui participent à l'étude ne doivent pas être «plus mal» traités que ceux qui n'y participent pas. On parle du principe d'«équipoise clinique» par rapport au traitement standard. Sa vérification incombe en premier lieu aux personnes qui planifient l'étude, à ses responsables et à la commission d'éthique de la recherche indépendante.

En règle générale, chaque étude devrait être planifiée de manière à ce que les participants ne soient exposés qu'aux risques et aux inconvénients les plus faibles possible. Les risques éventuels et le bénéfice potentiel doivent être anticipés et évalués par les chercheurs eux-mêmes et les autorités de contrôle (commission d'éthique de la recherche, Swissmedic) pour être mis en relation avec la situation des personnes concernées. Cette évaluation est très exigeante envers les chercheurs et les commissions d'éthique de la recherche qui, pour les études portant sur des médicaments, doivent partir de l'ensemble des informations connues des phases d'études pré-cliniques et cliniques précoces pour les appliquer à la situation analysée.

Mais les participants sollicités doivent être, eux aussi, en mesure d'estimer les risques et inconvénients auxquels ils consentent, ce qui pose des exigences élevées au niveau de l'information et de la manière dont elle est

13 Ce point fait l'objet de discussions dans la littérature autour de la notion de «Therapeutic Misconception».

donnée. Ils doivent comprendre l'étendue, le contenu et l'importance des risques en relation avec le bénéfice. Il ne s'agit pas seulement de déterminer certaines probabilités, mais également d'être en mesure de considérer les risques comme des qualités négatives possibles dans le contexte de vie. Même si de telles évaluations restent subjectives et, en un sens, fortuites, la prise de décision des participants à une étude doit être soutenue par des preuves aussi claires et objectives que possible.

7.2 Examen de l'acceptabilité des risques et des inconvénients

Les conditions suivantes doivent être remplies en ce qui concerne l'acceptabilité des risques et inconvénients d'une étude:

1. Pour les participants, les risques et inconvénients de l'étude doivent être maintenus au niveau le plus faible possible, donc minimalisés.
2. Les bénéfices réalisables doivent être aussi élevés que possible, donc maximalisés.
3. Le bénéfice réalisable pour l'individu et la société doit l'emporter sur les risques.

Le concept de risque «acceptable» part du principe qu'il existe des choses qu'il n'est pas nécessaire de demander à autrui. C'est à la commission d'éthique de la recherche d'examiner soigneusement si un risque est acceptable; cette tâche ne doit pas simplement être laissée aux participants de l'étude (*Royal College of Physicians 2007, 2.28*). Face aux risques possibles, la commission d'éthique de la recherche prend une attitude délibérément paternaliste dans son travail.

Un problème réside dans la délimitation du risque «trop élevé» par rapport au risque «acceptable». Les directives du *Royal College of Physicians* (2007) soutiennent la définition du risque adoptée par le Comité Directeur pour la Bioéthique du Conseil de l'Europe (2003). Le projet de recherche comporte par conséquent un risque «minimal» si l'on peut s'attendre à une «influence tout au plus négative, très faible et passagère (de l'intervention) sur la santé des participants à l'étude». Le risque «minimal» reste toutefois une appellation ambiguë et seuls des actes non invasifs tels que le remplissage de questionnaires, le prélèvement de salive, etc. sont en partie compris dans ce concept. Même des méthodes diagnostiques non invasives (p. ex. la radiographie) peuvent s'avérer lourdes, rendant nécessaire un examen au cas par cas. La limite supérieure doit généralement être posée là où l'intervention constitue une atteinte à l'intégrité corporelle.

Pour déterminer l'acceptabilité d'une étude, ses risques sont en partie comparés à ceux qui sont acceptés au quotidien (Wendler et coll. 2005). Mais ce point soulève certains problèmes: d'un côté, les risques peuvent être très élevés (p. ex. dans le sport ou la circulation routière); d'un autre

côté, il existe une grande différence entre le fait d'accepter ou de tolérer certains risques au quotidien et d'exiger d'une personne qu'elle prenne ces risques dans le contexte d'une étude (Ross 2006). La commission d'éthique de la recherche a pour mission de procéder à un examen approprié du cas concret.

Risque minimal

- risque très faible, évalué indépendamment du bénéfice
- absolu

Risque acceptable

- risque apparemment acceptable, suite à l'évaluation du bénéfice et du risque
- relatif

Les bénéfices ne concernent pas seulement la propre santé du participant. De nombreuses personnes et patients partent du principe que leur participation à une étude rendra un service à la société ou à d'autres malades. Il serait cependant éthiquement douteux de proposer à des participants bien portants «un sacrifice altruiste» en faveur de la société ou d'autres personnes concernées, comme cela est parfois relaté dans la littérature anglo-saxonne (Rhodes 2005). La question est de savoir combien de souffrance on peut exiger d'une personne ou plus exactement jusqu'où permettre que cette personne, ce patient s'inflige lui-même une souffrance? Même s'il est impossible de donner une réponse universelle à cette question, la motivation des participants à l'étude doit rester simple à comprendre.

Il faut rejeter les incitations de nature financière et les promesses (concernant des prestations médicales supplémentaires ou des chances de succès dans le cas de maladies jusqu'ici impossibles à traiter) qui motivent à prendre des risques et à supporter des inconvénients. Le danger existe de voir les personnes concernées accepter des risques plus élevés, si le dédommagement est suffisant ou leur situation assez désespérée (Emanuel et coll. 2000). Le paiement devrait toujours être calculé de manière à correspondre à des compensations pour l'engagement déployé et non pas à une rémunération pour une prise de risques. Ce point s'applique surtout aux projets de recherche réalisés dans les pays à bas niveau de revenu où des incitations relativement faibles pourraient motiver les participants à prendre des risques élevés.

Ces réflexions montrent qu'une évaluation des bénéfices, risques et inconvénients s'inscrit entre les exigences sociales – visant un gain de connaissances – et le bien individuel du participant. La question concerne ici les critères qui permettent de justifier les risques. Il faut prendre soin d'éviter de doubler inutilement les études, car les risques représentent des valeurs négatives. Par ailleurs, il est important de clarifier si d'autres mé-

thodes, potentiellement moins risquées, permettent de résoudre la problématique. Il est évident que les participants seront dédommagés des préjudices résultant de l'étude: le promoteur ou le directeur de recherche souscrit en règle générale une assurance spécifique pour les couvrir. Pour les études cliniques réalisées sur des médicaments, l'Association des commissions d'éthique de la recherche en Suisse et Swissmedic ont consigné les exigences à faire figurer dans le contrat d'assurance.¹⁴

7.3 Nouvelles approches

Depuis quelques années, de nouvelles problématiques éthiques font l'objet de discussions: Ehni et Wiesing (2008) abordent par exemple la question des risques pouvant être encourus lors d'une étude placebo et constatent de grandes divergences au sein des différentes directives internationales. Les *Feminist Approaches to Bioethics* (2007) réclament la participation accrue des femmes à l'examen du risque. D'autres approches encore font l'objet de discussions: elles revendiquent, dans certains cas, l'implication des proches des participants potentiels dans la décision de participer ou demandent de considérer davantage les risques pour la société et l'environnement, en plus des risques existants pour les participants à l'étude.

Ces arguments montrent qu'une expertise, complexe et riche de perspectives, s'impose pour une évaluation complète des bénéfices, des inconvénients et des risques. Pour ces derniers, il est impossible d'évaluer l'étude uniquement en fonction d'un certain schéma: il faut au contraire vérifier individuellement chaque projet de recherche et ses éventuels problèmes, tout en ayant recours au bon sens.

14 Cf.: Exigences posées en matière d'assurance d'essais cliniques de produits thérapeutiques sur l'être humain du 23.3.2007 ainsi que: Certificat d'assurance à l'intention des commissions d'éthiques suisses du 1.9.2007 (www.swissmedic.ch/bewilligungen/0089/index.html).

Littérature

Bonß, W. (1995): Vom Risiko. Unsicherheit und Ungewissheit in der Moderne. Hamburg: Hamburger Edition.

Conseil de l'Europe (2005), Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, article 15

Ehni, H.-J. / Wiesing, U. (2008): International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis. *Bioethics*. 22:64–74.

Emanuel, E. J. et al. (2000): What makes clinical research ethical? *JAMA*. 283:2701–2711.

Feminist Approaches to Bioethics (2007): FAB comments requested on revisions to Declaration of Helsinki. www.fabnet.org.

Kind, C. (2007): «Fremdnützige» Forschung mit Kindern – ist die scharfe Abgrenzung zu «therapeutischer» Forschung adäquat und zweckmässig? In: *Bioethica Forum* No. 53: 2–5.

Kleist, P. / Zerobin Kleist C. (2009): Historische Meilensteine der Guten Klinischen Praxis von Heilmittelstudien. *Schweiz Ärztezeitung*. 90 (14):591.

Ross, L. F. (2006): *Children in Medical Research. Access Versus Protection*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Smith, T. (1999): *Ethics in Medical Research. A Handbook of Good Practice*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Sprumont, D. Poledna T. (Eds.) (2006), *Medizinische Forschung – Haftung und Versicherung*, Zurich, Schulthess.

Wendler, D. / Miller, F. G. (2005): Quantifying the federal minimal risk standard. Implications for pediatric research without a prospect of direct benefit. *JAMA*. 294:826–832.



8. Problèmes éthiques liés à certains types d'études

Certains types d'études s'accompagnent de défis éthiques particuliers. Les études pharmacologiques randomisées posent le problème de l'impossibilité du traitement individuel du patient: c'est pourquoi les participants doivent être informés au sujet de la conception de l'étude et recevoir le médicament testé dès que son efficacité est clairement établie. Lorsqu'il s'agit d'études en aveugle, il faut en outre garantir que la méthode à l'insu pourra immédiatement être stoppée en cas d'urgence. Les études avec placebo, quant à elles, exigent une procédure particulièrement soignée: les participants doivent être informés au sujet de la conception et recevoir, dans ce cas également, le médicament testé dès que son efficacité est établie. Par ailleurs, cette méthode ne devrait être employée qu'aussi longtemps qu'aucune thérapie éprouvée n'est connue. Dans la Déclaration d'Helsinki, l'Association Médicale Mondiale autorise des exceptions pour des raisons scientifiques ou méthodologiques; il ne doit toutefois pas exister de risques ou d'exposition à des préjudices graves ou irréparables pour les participants. Des conditions particulières doivent également être respectées dans le cas des études réalisées avec des données et des échantillons humains; ces derniers ne doivent être prélevés, conservés et utilisés pour la recherche qu'avec le consentement du donneur; un consentement général peut être accordé pour la réutilisation des échantillons dans des études futures. Les études multicentriques peuvent faire l'objet d'une première évaluation par une commission d'éthique de la recherche principale, afin que les commissions suivantes n'aient plus qu'à vérifier les aspects locaux. Pour les études réalisées dans le cadre de partenariats de recherche Nord-Sud, un double examen est particulièrement recommandé en cas d'importantes différences culturelles entre le site de planification et le site de recherche.

La recherche avec des êtres humains inclut des types d'études très différents par nature. Les questions éthiques qui se posent plus particulièrement avec certaines conceptions sont commentées ci-dessous.

8.1 Etudes randomisées

Dans le cas des études randomisées, les participants sont répartis, après tirage au sort, entre les différents groupes. La question éthique concerne ici l'impossibilité du traitement individuel du patient. Il arrive que, dans le cadre d'une étude, des décisions soient laissées au hasard alors qu'elles relèveraient en principe de l'évaluation médicale. Outre l'information sur la randomisation, il faut donc garantir que tous les participants à l'étude recevront le médicament testé dès que son efficacité est établie.

Certains problèmes se posent lorsque les participants préfèrent être affectés à l'un des groupes, ce qui est par exemple le cas quand, en plus de la thérapie classique reconnue, un nouveau médicament prometteur fait l'objet d'une étude. Les solutions – telles que le «schéma de Zelen» (consentement après la randomisation) – qui prévoient le rattachement fortuit des participants à un groupe d'étude avant le consentement éclairé posent un problème éthique, car les participants du groupe de contrôle ne sont pas informés de leur participation à une étude.

Les participants peuvent théoriquement contourner la randomisation en choisissant le lieu du traitement, lors de la randomisation au niveau de groupes entiers dans le cadre d'études multicentriques (p. ex. lors de la répartition en fonction du site de recherche). Pour ces «randomisations par grappes», l'affectation a donc lieu avant l'information aux participants à l'étude. Si cette méthode ne pose généralement pas de problème, il est important de vérifier au cas par cas si le volontariat de la participation et d'autres aspects essentiels pour le patient sont suffisamment pris en compte.

8.2 Etudes en aveugle

Dans les études en aveugle, les participants et, en partie, les chercheurs sont laissés dans «l'obscurité» en ce qui concerne l'intervention, sous peine d'influencer les résultats. Les problèmes éthiques découlent ici du raisonnement suivant: lors des tests en aveugle, un savoir important (ou qui pourrait l'être) pour le patient et, selon les cas, pour les soignants, n'est pas divulgué – intentionnellement. Il faut néanmoins révéler à toutes les personnes impliquées, y compris aux participants, que l'étude est réalisée en aveugle, de quelle sorte de méthode à l'insu il s'agit et quelles interventions sont comparées. Les participants sont donc également au courant des possibilités de l'intervention et seule l'information concernant l'affectation individuelle demeure dissimulée aussi longtemps que cela est nécessaire. Il faut, dans tous les cas, garantir la possibilité d'un arrêt immédiat de la méthode à l'insu en cas d'urgence médicale. De plus, une information concernant la répartition est due aux participants, une fois l'étude terminée.

8.3 Etudes avec placebo

Dans les études avec placebo, les participants à l'étude ne savent généralement pas s'ils se trouvent dans le sous-groupe placebo de l'étude ou dans le sous-groupe verum (comprenant le médicament à tester). Le consentement valable et éclairé doit également inclure une information complète sur la conception de l'étude: les participants doivent savoir que la distribution de placebo est prévue, que l'affectation aux sous-groupes de l'étude est laissée au hasard et qu'ils ne connaîtront pas leur affectation

(sous-groupe placebo ou sous-groupe verum). Le fait que les patients du sous-groupe placebo soient privés d'une thérapie potentiellement efficace (le médicament de l'étude) peut être considéré comme une autre problématique éthique du contrôle avec placebo. Outre l'information des participants sur la possibilité de recevoir un placebo, il faut garantir que tous les participants bénéficieront du médicament testé dès que son efficacité sera établie. Il est tout aussi important que les participants à l'étude puissent en permanence la quitter et avoir recours à leur traitement ou médicaments habituels.

La problématique du contrôle avec placebo a été soulignée lors des révisions de la Déclaration d'Helsinki en 2000, 2004 et 2008. L'Association Médicale Mondiale soutient qu'un soin extrême s'impose lors d'essais contrôlés avec placebo et que cette méthode ne devrait être appliquée, d'une façon générale, que lorsqu'il n'existe aucun traitement reconnu (éprouvé). Si cette exigence est largement reconnue, différentes positions défendent toutefois l'admissibilité des études avec placebo en présence d'une thérapie reconnue. L'Association Médicale Mondiale recommande la plus grande circonspection, mais considère de telles études comme exceptionnellement acceptables, lorsque des raisons scientifiques et méthodologiques concluantes et impérieuses exigent le recours au placebo et que les patients ne sont exposés à aucun préjudice grave ou irréversible.

Déclaration d'Helsinki – Principe 32

³² Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes:

- l'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou
- l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

8.4 Etudes réalisées avec des données et des échantillons humains¹⁵

Le prélèvement, la conservation et l'utilisation d'échantillons humains pour la recherche sont, depuis longtemps déjà, pratique courante. Les échantillons proviennent en partie du contexte thérapeutique – i.e. qu'ils sont prélevés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques – et en partie, de manière spécifique, de projets de recherche. Ils sont conservés dans ce qu'on nomme des «biobanques». Ce terme qualifie toutes les collections systématiques d'échantillons de substances corporelles humaines (p. ex. organes, tissus, sang, cellules, etc.) et d'ADN. Des données contenant des informations sur le donneur (données démographiques, type de maladie) sont conservées avec les échantillons ou séparément.

En médecine, la recherche menée avec des échantillons humains a longtemps été considérée comme peu problématique. Grâce aux avancées techniques, en particulier dans le domaine de la génétique humaine et du traitement électronique des données, il est aujourd'hui possible de récolter et de comparer, à une échelle toujours plus large, du matériel biologique et des données à caractère personnel qui en découlent. La Suisse ne disposant pas encore, dans le droit fédéral, d'une réglementation spécifique en ce qui concerne l'utilisation d'échantillons humains dans la recherche, l'ASSM a adopté en mai 2006 des directives et des recommandations concernant les biobanques¹⁶. Elles prévoient que le prélèvement, la conservation et l'utilisation d'échantillons ne doivent avoir lieu qu'avec le consentement du donneur. Dans la mesure où des conditions particulières sont remplies, un consentement peut être demandé d'une manière générale, en vue de réutiliser des échantillons et des données pour des projets de recherche futurs encore indéterminés (consentement général); ainsi, les donateurs ne sont pas inutilement mis à contribution et les projets de recherche ne sont pas ralentis par des procédures complexes de consentement. Par ailleurs, la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (art. 3) s'applique en cas d'utilisation des échantillons pour des analyses génétiques réalisées dans la recherche.

Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine – Article 22

Lorsqu'une partie du corps humain a été prélevée au cours d'une intervention, elle ne peut être conservée et utilisée dans un but autre que celui pour lequel elle a été prélevée, conformément aux procédures d'information et de consentement appropriées.

¹⁵ Cf. en particulier chapitre 12.

¹⁶ Biobanques: Prélèvement, conservation et utilisation de matériel biologique humain. Directives médico-éthiques et recommandations de l'ASSM (2006).

Déclaration d'Helsinki – Principe 25

Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, les médecins doivent normalement solliciter le consentement pour le prélèvement, l'analyse, le stockage et/ou la réutilisation.

Il peut se présenter des situations où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement ou que cela mettrait en péril la validité de la recherche.

Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation d'un comité d'éthique de la recherche.

De même, les données relatives à la genèse de la maladie ont longtemps été utilisées sans hésitation pour la recherche – en particulier dans les études dites rétrospectives – sans consulter les patients. Selon l'article 321^{bis} du Code pénal, la recherche avec des données non anonymisées n'est possible depuis juillet 1993, sans le consentement du patient, que si une commission fédérale d'experts autorise séparément le projet de recherche ou s'il existe une autorisation générale (autorisation accordée à des cliniques) qui comporte le droit de consulter les données importantes des projets de recherche internes de l'hôpital. En outre, la commission d'éthique compétente doit avaliser la conformité éthique du projet de recherche en question, selon la pratique de la commission d'experts.

Code pénal – Article 321^{bis}

² Un secret professionnel peut être levé à des fins de recherche dans les domaines de la médecine ou de la santé publique si une commission d'experts en donne l'autorisation et si l'intéressé, après avoir été informé de ses droits, n'a pas expressément refusé son consentement.

³ La commission octroie l'autorisation dans les cas où:

- a. la recherche ne peut être effectuée avec des données anonymes;
- b. il est impossible ou particulièrement difficile d'obtenir le consentement de l'intéressé;
- c. les intérêts de la recherche priment l'intérêt au maintien du secret.

8.5 Etudes multicentriques

Pour les études réalisées au même moment, à plusieurs endroits et selon un protocole unique (études multicentriques), la question se pose de savoir comment associer, de manière appropriée, des particularités et des sensibilités régionales (p. ex. linguistiques). La même étude étant soumise à plusieurs commissions d'éthique, le défi consiste à trouver une forme de coordination entre elles, permettant de simplifier et de raccourcir de manière adéquate les procédures, tout en préservant la sensibilité pour les spécificités nationales et régionales. Une procédure dite d'évaluation simplifiée, fondée sur la loi sur les produits thérapeutiques, est possible dans le cas des études cliniques. Les directives ICH GCP prévoient également une telle procédure.

Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques – Article 10

³ Si l'essai clinique est basé sur un protocole unique, mais réalisé dans des sites de recherche différents, et que l'investigateur du premier site de recherche a obtenu l'avis favorable de la commission d'éthique compétente au terme d'une procédure ordinaire, les autres commissions d'éthique concernées peuvent se prononcer selon une procédure simplifiée.

L'Association des commissions d'éthique de la recherche en Suisse (ACER) a, depuis peu, recours à une procédure simplifiée.¹⁷ Dans ce cas, la «commission d'éthique principale» réalise la première évaluation selon une procédure ordinaire, laissant aux commissions suivantes le soin d'évaluer les aspects locaux du projet de recherche: elles vérifient surtout l'organisation locale de l'étude et notamment la répartition des compétences et des rôles entre les différents membres du groupe de recherche ainsi que les relations entre l'investigateur et l'institution où l'essai est réalisé.

La commission d'éthique de la recherche qui procède à la deuxième évaluation vérifie en particulier les éléments suivants:

- l'aptitude de l'investigateur;
- les ressources en personnel et en moyens matériels et financiers;
- la couverture prévue des préjudices;
- le mode de recrutement des participants à l'étude;
- l'information des patients et la déclaration de consentement.

17 Voir: «Concept d'une procédure simplifiée dans le cadre de l'ACER» (www.swissethics.ch, sous: Modèles).

8.6 Etudes réalisées dans le cadre de partenariats de recherche Nord-Sud

Même si elle ne se déduit pas directement du droit suisse, une double évaluation éthique a été établie en référence aux directives CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) pour les études conçues en Suisse et dont le site de recherche se trouve à l'étranger (Aide à l'interprétation du GT CEEC 2008). La double évaluation est recommandée en cas de différences culturelles importantes entre le lieu de planification et le lieu de réalisation, ce qui est surtout le cas des études réalisées dans le cadre de partenariats de recherche Nord-Sud. L'évaluation de la commission d'éthique de la recherche – du lieu d'activité habituel du chercheur ou de celui de la conception de l'étude – se limite aux principes fondamentaux de l'éthique de la recherche, fixés dans la Déclaration d'Helsinki. L'évaluation approfondie est effectuée par la commission compétente au lieu de réalisation de l'étude, car elle est généralement mieux à même d'évaluer les conditions locales qui influencent la protection des participants à l'étude.

Littérature

Elger, B. / Caplan, AL. Consent and anonymization in research involving biobanks: differing terms and norms present serious barriers to an international framework. EMBO. Rep. 2006 Jul; 7(7):661–666.

Ehni, H.-J. / Wiesing, U. (2008): International Ethical Regulations on Placebo-Use in clinical Trials: a comparative Analysis. Bioethics. 22:64–74.

Groupe de travail «Coordination de l'Evaluation des Essais Cliniques» (2008): Double évaluation éthique des projets de recherche menés à l'étranger, en particulier en partenariat Nord-Sud. Bulletin des médecins suisses. 89:511–514.



9. Evaluation éthique des études incluant des problématiques propres aux sciences humaines et sociales

Certaines particularités se manifestent lors de l'évaluation éthique des études incluant des problématiques propres aux sciences humaines et sociales, en raison des informations souvent très personnelles qui sont révélées au cours des entretiens. Une utilisation équitable de ces informations suppose du soin, de l'empathie et la prise en considération de la vulnérabilité particulière des participants. Des possibilités d'intervention doivent être créées à temps, si des crises sont probables. Un défi particulier se pose, lorsque les participants ont été trompés ou induits en erreur, suite à une information incomplète. Une telle recherche doit a priori être évaluée avec scepticisme, même si une dissimulation – uniquement passagère et nécessaire pour des raisons méthodiques – peut être exceptionnellement fondée, en tenant compte de la vulnérabilité des participants. Il faudrait toujours renoncer à la dissimulation pendant les études réalisées avec des patients, lorsqu'elles incluent la participation du médecin traitant. Enfin, il est nécessaire de veiller à la confidentialité dans l'utilisation des données personnelles qui doivent en permanence être suffisamment anonymisées pour exclure complètement toute possibilité d'identifier les personnes concernées.

Dans le domaine de la santé et de la maladie, les mêmes principes s'appliquent que pour les projets de recherche réalisés à l'aide de méthodes qualitatives et quantitatives.

9.1 Équité, empathie et vulnérabilité

Au cours d'entretiens narratifs, les participants sont souvent incités à évoquer des parties essentielles de leur histoire, parfois sans qu'on le leur ait demandé. Il est important d'aborder ces points et de les examiner, même s'ils ne sont pas essentiels pour le chercheur. Ces éléments – en tant qu'informations contextuelles ou complémentaires – comptent souvent pour les participants qui ne doivent pas être perçus et traités comme de simples fournisseurs d'informations. Les chercheurs peuvent mettre en place une relation équitable avec les participants potentiels à l'étude, en essayant d'adopter leur perspective. Pour l'analyse et l'interprétation des données issues de la recherche, il est nécessaire de veiller constamment à ce que les résultats correspondent réellement à l'expression des participants examinés et non à celle d'autres intervenants ou à l'interprétation du chercheur.

Les situations auxquelles sont confrontés les participants à une étude sont souvent plus difficiles à reconnaître précisément dans les projets d'études ouverts. Pour certaines questions à forte charge émotionnelle chez le participant (p. ex. lors d'études sur l'auto-mutilation, les tentatives de suicide, les violences sexuelles, les traumatismes), l'intervention c.-à-d. l'entrevue peut déclencher des crises qui nécessitent un suivi psychologique.

Il est nécessaire de tenir compte de la vulnérabilité spécifique des participants pour leur rendre justice. Il est donc important de dresser par avance un profil soigneux et détaillé de cette vulnérabilité (Schnell, Heinitz 2006). En outre, des possibilités d'intervenir doivent être prévues, si des crises sont probables. Dans ce cas, l'intervention devrait si possible être effectuée par une personne qui n'est pas impliquée dans l'étude, afin d'éviter les conflits de rôles.

9.2 Etudes utilisant la dissimulation

Pour tous les projets de recherche, la participation doit être volontaire et avoir lieu sur la base d'une information aussi complète que possible sur les objectifs et méthodes du projet. Des formes dissimulées de surveillance ou une tromperie partielle des participants – en les informant de manière trompeuse ou incomplète – peuvent cependant paraître appropriées pour certaines questions liées à la recherche (Hopf 2000). La dissimulation est employée pour des raisons méthodiques, lorsqu'une information préalable – sur le déroulement exact de l'entrevue – fausserait les résultats de la recherche pour la simple raison que cette information aurait précisément une influence sur la conduite qui constitue l'objet de l'étude.

D'un point de vue éthique, les projets de recherche qui prévoient d'induire les «sujets de recherche» en erreur doivent être évalués de manière critique. Une dissimulation momentanée peut exceptionnellement être acceptable, si les participants – informés ultérieurement de l'objectif réel de l'étude – ont la possibilité de retirer les données collectées. En revanche, la dissimulation pendant une période prolongée n'est guère justifiable. Il faut dans tous les cas s'assurer que le but de l'étude ne peut pas être atteint en informant d'avance les «sujets de recherche» des raisons méthodiques qui les empêchent d'être complètement mis au courant.

En outre, il faut prendre en considération que les patients induits en erreur dans le cadre d'une étude, peuvent être spécialement vulnérables de par leur maladie, et supporter plus mal que des personnes bien portantes la dissimulation révélée après coup. Il n'est par ailleurs pas exclu que celle-ci influence négativement la relation médecin-patient lorsque le médecin traitant est impliqué sous quelque forme que ce soit dans une telle étude. Selon l'ASSM, il faudrait donc renoncer à la dissimulation dans le cas des études réalisées avec des personnes particulièrement vulnérables et/ou incluant des patients ainsi que le médecin traitant.

9.3 Problèmes liés à la confidentialité

Pour les problématiques faisant l'objet d'une recherche qualitative, l'utilisation des données recueillies pose d'autres problèmes que ceux que l'on rencontre dans la recherche quantitative (Hopf 2000). Les grandes enquêtes réalisées à l'aide de questionnaires sont moins complexes, même lorsqu'elles abordent des sujets délicats. Les promesses de confidentialité et d'anonymat sont, en règle générale, faciles à tenir dans les comptes rendus futurs. En revanche, des conflits peuvent plus facilement survenir entre des personnes impliquées et des tiers, lors d'études de cas et d'entretiens en profondeur, et ce, malgré une anonymisation conséquente de tous les noms. L'éventualité d'une anonymisation insuffisante peut constituer une menace pour les participants, en particulier avec une étude portant sur des comportements, des attitudes subjectives et des expériences personnelles (Evans/Evans 1996). C'est pourquoi les chercheurs doivent garantir la confidentialité aux participants. Par ailleurs, le formulaire de consentement devrait prévoir une convention (explicite et ferme pour les chercheurs) sur la manière d'utiliser les informations, surtout lorsqu'il est impossible de prévoir leur nature (Silverman 2005, Flick 2007).

Il est dans tous les cas nécessaire de garantir que les informations personnelles seront exclusivement utilisées de manière à rendre une identification de la personne impossible pour autrui. Il est important d'anonymiser les données de manière conséquente, de conserver en lieu sûr les données primaires non codées (notes prises sur le terrain, photographies, bandes audio et vidéo et, de plus en plus, enregistrements numériques), d'effacer ultérieurement le lien entre les données anonymisées et le nom de la personne et d'utiliser parcimonieusement les informations contextuelles contenues dans les rapports.

Littérature

Déclaration d'Helsinki (2008). Principes éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains, article 32.

Lewis, J. A. et al. (2002): Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet*. 359:1337–1340.

Royal College of Physicians (2007): Guidelines on the practice of ethics committees in medical research. London: p. 48.

Evans, D. / Evans, M. (1996): A Decent Proposal. *Ethical Review of Clinical Research*. Chichester: Wiley. Chap. 3.9.

Flick, U. (2007): *Qualitative Sozialforschung. Eine Einführung*. Reinbek b. Hamburg: Rowohlt. Chap. 4.

Hopf, C. (2000): Forschungsethik und qualitative Forschung. In: Flick, U. / von Kardoff, E. / Steinke I. (Hrsg.): *Qualitative Forschung. Ein Handbuch*. Reinbek b. Hamburg: Rowohlt. p. 589–600.

Salathé, M. (2008): Täuschung in der sozialwissenschaftlichen Forschung. Diskussion des Entwurfes von Art. 10 Humanforschungsgesetz ausgehend von einem Fallbeispiel. *Basel: Folia Bioethica* 34.

Schnell, M. / Heinritz, C. (2006): *Forschungsethik. Ein Grundlagen- und Arbeitsbuch für die Gesundheits- und Pflegewissenschaften*. Bern: Huber.

Silverman, D. (2005): *Doing Qualitative Research (2nd ed.)* London: Sage. Chap. 173.



10. Groupes de personnes particulièrement vulnérables

La vulnérabilité est un trait de caractère humain fondamental qui devient particulièrement manifeste dans le contexte de la recherche. Dans ce domaine, certaines personnes sont spécialement vulnérables et ont, de ce fait, besoin d'une protection adéquate: les personnes dont l'autonomie est réduite, celles qui subissent une discrimination sociale, mais également celles qui sont stigmatisées, particulièrement dépendantes d'autrui ou spécialement vulnérables en ce qui concerne le déroulement ou le contenu de certaines études. Le respect du principe de subsidiarité est fondamental: les personnes vulnérables ne doivent prendre part à des études que si des résultats équivalents ne peuvent pas être obtenus sans leur participation. Parmi les groupes de personnes ayant spécialement besoin de protection, on inclut notamment les enfants, les adolescents, les femmes enceintes, les patients en situation d'urgence, les migrants, les personnes détenues ainsi que les habitants des pays en développement et à faible niveau de revenu.

Dans le contexte de la recherche réalisée avec des êtres humains, différents groupes de personnes sont considérés comme particulièrement vulnérables. Les projets de recherche réalisés avec ces personnes doivent par conséquent remplir des conditions supplémentaires. Les personnes ou groupes de personnes particulièrement vulnérables sont cependant souvent difficiles à identifier. La «vulnérabilité» est un trait de caractère humain fondamental qui fait partie de la condition humaine et se manifeste tout spécialement dans le contexte de la recherche. Même s'il n'est pas toujours possible de poser une limite nette, certaines personnes doivent être qualifiées de *particulièrement* vulnérables et donc bénéficier d'une protection spéciale.

Dans le contexte de la recherche, une vulnérabilité particulière survient dans les situations marquées par:

- le manque ou l'absence d'autonomie,
- la discrimination sociale,
- la stigmatisation,
- la dépendance ou une autre limitation ainsi que
- la sensibilité physique ou psychique accrue par rapport aux études concrètes prévues.

Les enfants et les personnes en situation de handicap peuvent être vulnérables en raison de leur dépendance particulière. Les patients invités par leur médecin traitant à participer à une étude peuvent également être influençables lorsqu'il s'agit de donner leur consentement. Cela s'applique aussi à ceux qui, en qualité de collaborateurs, sont liés à l'investigateur par un rapport de subordination. Les personnes âgées et les personnes en

situation de handicap sont particulièrement vulnérables, quand elles se trouvent en situation de dépendance, suite à une déficience de discernement ou à des infirmités corporelles.

Déclaration d'Helsinki – Principe 26

Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin devrait être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé devrait être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

Les études réalisées avec des groupes de personnes vulnérables doivent garantir qu'il sera suffisamment tenu compte du participant individuel et de ses besoins spécifiques pendant toute la durée de l'étude. De manière analogue, les personnes qui ne peuvent pas (ou seulement de manière limitée) déterminer ou décider elles-mêmes de leurs faits et gestes, peuvent prétendre à une protection particulière. C'est pourquoi il faut soumettre les études réalisées avec des groupes de personnes vulnérables à un examen particulièrement détaillé des bénéfices et des risques. En outre, il est indiqué d'accorder encore plus d'importance à la situation individuelle des participants que pour les études réalisées avec des participants non vulnérables; il convient en particulier d'adapter la manière d'informer les sujets de l'étude.

Conformément aux lois et aux directives, les études réalisées avec des personnes particulièrement vulnérables ne sont acceptables que si elles respectent le «*principe de subsidiarité*». On ne doit réaliser que des études impossibles à effectuer de manière équivalente avec des personnes ou des groupes de personnes considérées comme moins vulnérables. L'exploitation des circonstances qui concourent à la vulnérabilité accrue des personnes pour inclure plus facilement un groupe dans une étude, est ainsi exclue. Il est question ici, entre autres, de la dépendance des personnes détenues, de l'absence de discernement des enfants et des besoins d'intégration des populations marginales.

Dans le cas des études réalisées «pour le bénéfice de tiers» avec des personnes incapables de discernement, on demande en outre que les risques et inconvénients soient aussi réduits que possible et qu'un «*bénéfice collectif*» soit attendu. Les études doivent permettre d'escompter des connaissances importantes qui apporteront, à terme, un bénéfice aux participants, à d'autres personnes de la même classe d'âge ou à des personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques. Le critère d'utilité au groupe n'est toutefois pas défini de manière explicite, quant à son contenu. A vrai dire, le concept du bénéfice dit collectif est le

revers du principe de subsidiarité. Son utilisation, en vue de justifier des études réalisées «pour le bénéfice de tiers» avec des personnes incapables de donner leur consentement, est donc critiquée (cf. chapitre 6.3).

Une attitude qui consisterait à éviter trop «craintivement» les recherches avec des personnes vulnérables peut générer une nouvelle vulnérabilité. La non-participation systématique de ces groupes de personnes engendre une inégalité, car le savoir fondé sur les faits fait défaut en ce qui concerne les méthodes de traitement et les dosages de médicaments adaptés à ces patients. Il a ainsi fallu reconnaître que de nombreux médicaments utilisés en pédiatrie n'avaient pas été testés sur des enfants¹⁸. On manque également de connaissances en ce qui concerne le recours aux médicaments chez les femmes, car elles ont plutôt tendance à être exclues des études. Dans la pratique médicale, cela peut entraîner, selon les cas, l'exposition accrue à un risque pour la santé des patientes ou la privation d'une thérapie efficace.

Loi sur les produits thérapeutiques – Article 55

¹ Des essais cliniques de produits thérapeutiques ne peuvent être effectués sur des personnes mineures, interdites ou incapables de discernement que:

- a. si les essais sur des personnes majeures et capables de discernement ne permettent pas d'obtenir des résultats équivalents;
- b. si les représentants légaux des sujets de recherche ont donné leur consentement après avoir été informés;
- c. si les sujets de recherche mineurs ou interdits mais capables de discernement ont donné leur consentement;
- d. si aucun indice ne laisse supposer que les sujets de recherche incapables de discernement auraient refusé de participer aux essais.

² Exceptionnellement, des essais cliniques n'apportant pas de bénéfice direct aux sujets de recherche peuvent être effectués sur des personnes mineures, interdites ou incapables de discernement si, en sus des conditions énoncées à l'al. 1:

- a. ces essais permettent d'escompter l'acquisition de connaissances importantes sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances, en vue d'obtenir, à terme, un bénéfice pour eux-mêmes, pour d'autres personnes de la même classe d'âges ou pour les personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques;
- b. les risques et les désagréments que doivent subir les sujets de recherche sont minimes.

18 Des programmes concrets existent aux niveaux européen et américain en ce qui concerne la promotion de la recherche en pédiatrie. Voir par exemple: Règlement (CE) N 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) n 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie (JO L 378/20 du 27.12.2006).

10.1 Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Les enfants sont particulièrement vulnérables pour plusieurs raisons: ils ne peuvent pas se protéger de manière aussi efficace des gestes des adultes et de leurs décisions; ils sont dépendants des adultes; ils réagissent – aux niveaux physique et psychique – de manière particulièrement sensible à ce qui leur arrive; leur capacité de discernement en ce qui concerne le monde des adultes, n'est pas encore (complètement) développée; les éventuels préjudices auront des répercussions sur une grande partie de leur existence.

Les études réalisées avec des enfants doivent par conséquent remplir des conditions préalables particulièrement sévères:

- Des connaissances équivalentes ne peuvent pas être obtenues à partir d'une étude réalisée avec des adultes (subsidiarité).
- En cas d'application future, les résultats profiteront en premier lieu aux enfants.
- Les représentants légaux – la plupart du temps, les parents – ont donné leur consentement.
- L'étude a été expliquée à l'enfant ou à l'adolescent de moins de 18 ans dans un langage compréhensible; il a, dans la mesure du possible, consenti à participer. Le refus de participer à l'étude doit être respecté.
- Le risque de préjudice grave ne doit pas être plus élevé pour l'enfant du fait de sa participation à l'étude; en outre, les inconvénients découlant de l'étude doivent être supportables selon l'avis de parents raisonnables.

Par ailleurs, une étude réalisée avec des enfants doit prendre leur âge en considération. Les enfants en bas âge ou les nourrissons doivent être traités d'une autre manière que les enfants en âge préscolaire ou scolaire. Le consentement de l'enfant ne remplace pas celui des représentants légaux, même pendant l'âge scolaire ou l'adolescence, car si un enfant peut trouver intéressante sa participation à une étude, il n'est, en règle générale, pas encore en mesure de procéder lui-même à une estimation complète des risques. Ce point doit être évalué individuellement et tenir compte de l'étude en question. Dans certains cas, la situation peut mener à un conflit entre les devoirs de protection et l'autonomie d'un adolescent capable de discernement.

10.2 Femmes en âge de procréer et grossesse

Une grossesse peut survenir ou être en cours chez les femmes en âge de procréer et des médicaments testés pourraient constituer une menace pour le fœtus (préjudices dus à des produits tératogènes). Les méthodes contraceptives actuelles garantissant une fiabilité presque totale, un test de grossesse doit être réalisé avant d'inclure une participante dans une étude pouvant menacer le fœtus et être répété pour les études d'une certaine durée. Cela s'applique également aux partenaires des participants lorsque des préjudices dus à des produits tératogènes sont impossibles à exclure chez l'enfant à naître. Il est nécessaire d'attirer l'attention des participants sur leur responsabilité face à la contraception.

Un risque double existe, à la fois pour la mère et pour l'enfant, dans le cas des études menées avec des femmes enceintes. De telles études doivent toujours en tenir compte et n'être réalisées que si leur but est en rapport direct avec la grossesse ou si les médicaments étudiés sont utilisés pendant cette période. En outre, elles ne devraient être réalisées que si un nombre suffisant de résultats positifs concernant la tolérance chez les femmes non enceintes est à disposition. Il faudrait demander aux femmes enceintes s'il serait possible de continuer à les surveiller ainsi que leur enfant, une fois l'étude achevée, afin de limiter autant que possible les risques futurs.

La réserve qu'on observe face à la participation aux études des femmes en âge de procréer – et en particulier des femmes enceintes – fait que de nombreux médicaments n'ont pas encore été testés sur des femmes enceintes. Il s'ensuit qu'elles pourraient s'exposer, ainsi que leur enfant, à un risque accru si elles étaient obligées de prendre des médicaments, en cas de maladie. L'organisation *International Network on Feminist Approaches to Bioethics* demande par conséquent de choisir, de manière générale, davantage de femmes et, en particulier, de femmes enceintes, lors de la sélection des participants aux études cliniques.

10.3 Patients en situation d'urgence médicale

En règle générale, le contexte juridique (comme p. ex. la légitime défense et l'état de nécessité, cf. art. 15 à 18 du Code pénal) qualifie d'urgence une situation qui rend nécessaire une action rapide dans le but de détourner un danger. Dans ce sens, elle représente une situation exceptionnelle où les mesures normales visant à assurer la protection d'une personne sont insuffisantes, ce qui justifie une intervention immédiate pour protéger les intérêts de la personne concernée. Il en résulte qu'un médecin a le droit, en cas d'urgence, de traiter des patients incapables de discernement, sans leur consentement ou celui d'un représentant légal, si ce traitement est objectivement dans leur intérêt. Il faut apprécier au cas par cas s'il s'agit

bien d'une urgence, en évaluant d'une part le temps disponible (pour une intervention) et d'autre part la gravité de la situation. On ne peut pas parler d'urgence lorsqu'une intervention peut être repoussée de 24 voire de 12 heures. L'urgence est donc interprétée ici sous un angle médical.

Il est question de recherche avec des patients en situation d'urgence lorsque, d'une part, ils se trouvent dans une situation d'urgence médicale et que, d'autre part, leur participation au projet de recherche est urgente. L'article 56 de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) s'applique lorsque ces conditions sont remplies et que l'étude porte sur des médicaments. Il ne s'agit pas d'une étude aux termes de l'article 56 LPTh s'il est possible d'attendre que le patient soit à nouveau capable de discernement (pour être intégré dans l'étude) ou que le consentement soit donné par le représentant légal.

C'est pourquoi, les chercheurs et la commission d'éthique doivent clarifier si la recherche a vraiment lieu dans une situation d'urgence. L'article 56 LPTh permet de réaliser l'étude sans délai et défend en même temps les intérêts des participants. Il ne délie cependant pas de l'obligation de prendre les mesures nécessaires pour clarifier la volonté des participants dans un délai raisonnable et, pour les mineurs ou les personnes interdites, de contacter un représentant légal afin d'obtenir son consentement. Comme pour les études réalisées avec d'autres groupes de personnes incapables de donner leur consentement, la participation ne doit pas entraîner de risque de préjudice grave et les inconvénients liés à l'étude doivent être supportables. On exige en outre qu'un médecin indépendant de l'étude assure une assistance médicale appropriée à la situation concrète de maladie, étant donné que le consentement du patient ou de son représentant légal fait défaut. Le consentement ultérieur du patient – ou celui de son représentant légal, en cas d'incapacité de discernement prolongée – doit être obtenu dès que possible. L'étude avec ce patient doit être stoppée, si le patient refuse ultérieurement de donner son consentement.

Loi sur les produits thérapeutiques – Article 56

Exceptionnellement, des essais cliniques peuvent être effectués en situation d'urgence médicale:

- a. si une procédure approuvée par la commission d'éthique compétente permet, dans un délai utile:
 1. d'obtenir le consentement du représentant légal des personnes mineures ou interdites,
 2. d'établir la volonté des sujets de recherche, notamment en consultant leurs proches;
- b. si aucun indice ne laisse supposer que les sujets de recherche auraient refusé de participer aux essais;
- c. si ces essais permettent d'escompter l'acquisition de connaissances importantes sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances, en vue d'obtenir, à terme, un bénéfice pour eux-mêmes ou pour d'autres personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques;
- d. si un médecin non impliqué dans les essais assure l'assistance médicale du sujet de recherche et défend les intérêts de ce dernier.

10.4 Personnes détenues

Les études qui portent sur le contexte particulier de la privation de liberté sont importantes pour le bien-être des personnes détenues. Le consentement à la participation à l'étude nécessite toutefois une attention particulière. Les situations de dépendance et les éventuels avantages et inconvénients liés à une participation (p. ex. un allègement de la détention) ne doivent pas influencer la disposition à participer. Les mêmes règles s'appliquent que pour les personnes en liberté, en ce qui concerne les données prélevées au cours de telles études: il faut en particulier veiller à les conserver d'une manière qui en exclut l'accès pour les personnes non impliquées dans l'étude (p. ex. le personnel de surveillance)

10.5 Personnes dans les pays en développement et à faible niveau de revenu

Lorsque des études sont réalisées dans des pays en développement et à faible niveau de revenu, différents problèmes éthiques doivent être abordés: les personnes vivant dans la pauvreté sont plus facilement exploitables et l'absence d'accès à un système de soins peut constituer une incitation majeure à participer à une étude. Un débat controversé porte sur le niveau des standards de soins du groupe de contrôle. Pratiquement aucune étude ne pourrait être réalisée dans des pays en développement, si le meilleur

traitement au monde était exigé dans chaque pays pour le groupe de contrôle. Selon la plupart des directives internationales, une qualité des soins inférieure du groupe de contrôle n'est acceptable que s'il est question de science valable qui génère un bénéfice social local, tout en présentant un rapport risque-bénéfice favorable pour les participants (Lie et coll. 2004; Bhutta 2002). Enfin, il est éthiquement inacceptable que des études soient réalisées dans des pays en développement sans que les groupes participants n'en tirent de bénéfice à la fin de l'étude (Access and Benefit Sharing, Schüklenk, Kleinsmidt 2006; Alvarez-Castillo, Feinholz 2006).

Déclaration d'Helsinki – Principe 17

¹⁷ La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté.

10.6 Autres groupes de personnes

Les études incluant des personnes appartenant à un groupe non répertorié, mais malgré tout spécialement vulnérable – telles que les personnes souffrant d'un handicap mental ou psychique, les demandeurs d'emploi, les réfugiés ou les personnes ne connaissant pas les langues nationales – ne doivent être réalisées qu'en tenant particulièrement compte de leur profil spécifique de vulnérabilité. Il est indispensable d'avoir une vision claire de la spécificité de leur vulnérabilité pour être en mesure d'évaluer les aspects éthiques d'une étude.

L'une des difficultés liées à la notion souvent employée de «personnes marginalisées» concerne sa définition: quand peut-on parler de personnes marginalisées? Des malades peuvent-ils également faire partie de ce groupe? Une étude menée avec des patients séropositifs nécessitera par exemple des explications préalables particulièrement détaillées, afin d'éviter de leur faire subir des préjudices sur le plan social et sanitaire. De plus, une étude qui implique des groupes de personnes marginalisées devrait être bien fondée et leur procurer un bénéfice.

Littérature

Alvarez-Castillo, F. / Feinholz, D. (2006): Women in Developing Countries and Benefit Sharing. *Developing World Bioethics*. 6:113–121.

Bhutta, Z. A. (2002): Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *Bulletin of the World Health Organization* 80/2:114–120.

CIOMS (2002): *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva.

Elger, B. (2008): Research involving prisoners: consensus and controversies in international and european regulations. *Bioethics*. 22: 224–238.

Emanuel E. / Wendler, D. / Killen, J / Grady, C. (2004): What makes clinical research in developing countries ethical? The Benchmarks of Ethical Research. *Journal of Infectious Diseases*. 198:930–937.

Feminist Approaches to Bioethics (2007): FAB comments requested on revisions to Declaration of Helsinki (www.fabnet.org).

Goodin, R. (1985): *Protecting the Vulnerable*. Chicago; Univ. of Chicago Press.

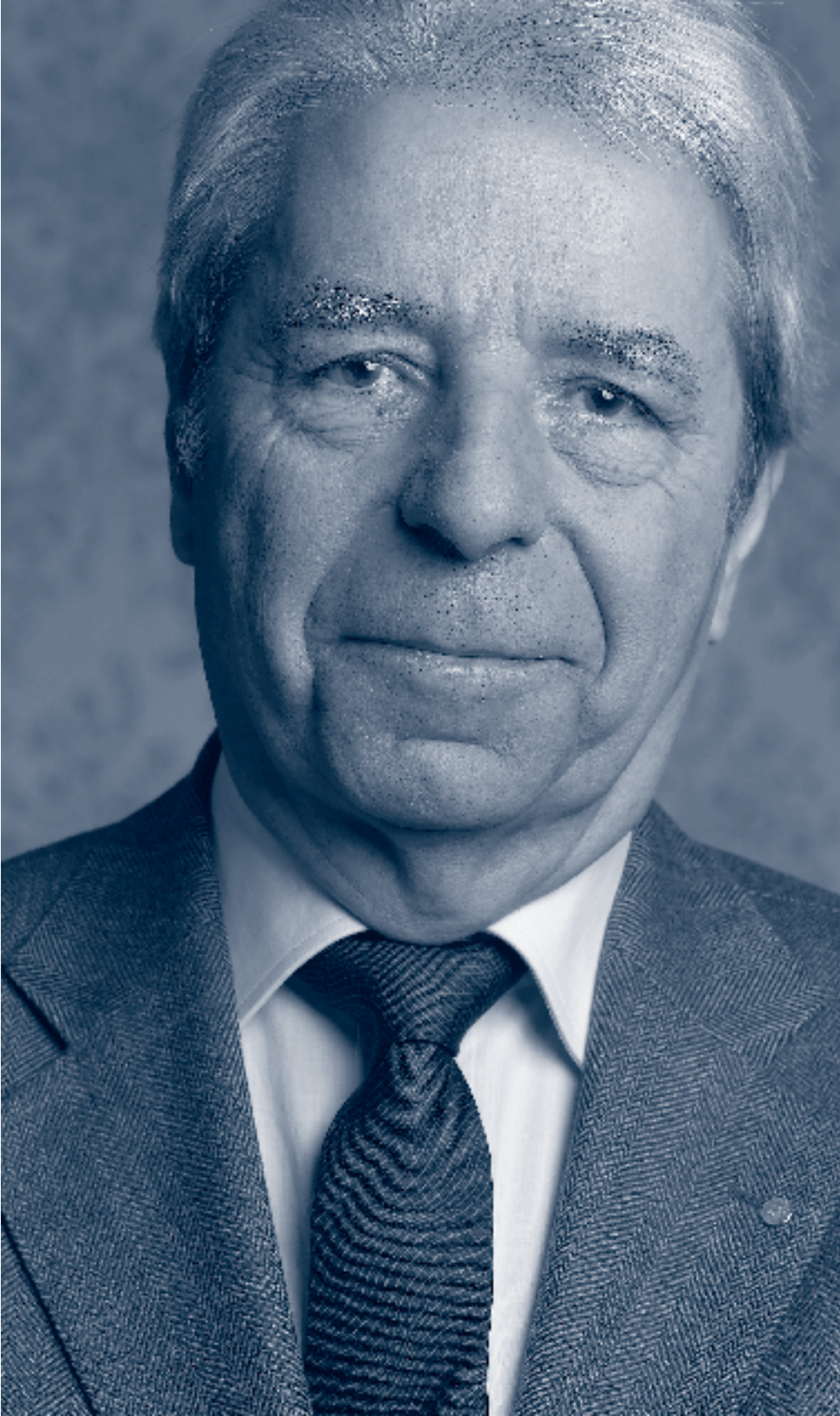
Hurst, S. (2008): Vulnerability in Research and Health Care. Describing the Elephant in the Room? *Bioethics*. 22:191–202.

Lie, R.K. / Emanuel, E. / Grady, C. / Wendler, D. (2004): The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics*. 30:190–193.

Royal College of Physicians (2007): *Guidelines on the practice of ethics committees in medical research*. London.

Schüklenk, U. / Kleinsmidt, A. (2006): North-South Benefit Sharing Arrangements in Bioprospecting and Genetic Research: A Critical Ethical and Legal Analysis. *Developing World Bioethics*. 6:122–134.

Walker, M. U. (1998): *Moral Understandings. A Feminist Study in Ethics*. New York: Routledge.



11. Aspects financiers

La recherche entraîne en règle générale des coûts élevés et ainsi, des conflits d'intérêts importants au niveau éthique. La plus grande transparence possible en ce qui concerne le financement de l'étude – D'où proviennent les moyens financiers? Qui gagne combien grâce à l'étude? Etc. – constitue donc la condition nécessaire à une recherche de qualité. L'incitation possible des personnes à se décider contre leurs propres intérêts, et par exemple à assumer des risques inacceptables, s'oppose aux incitations financières en vue de participer à une étude. Malgré tout, une indemnisation est toujours justifiée, pour autant qu'elle ne devienne pas une prime de risque clandestine. Le critère appliqué pour calculer ce dédommagement est difficile à déterminer et une sélection sociale est pratiquement inévitable. Des conflits d'intérêts peuvent résulter des paiements effectués aux chercheurs et menacer la confiance entre le médecin et le patient. C'est pourquoi l'ensemble des relations financières doit impérativement être révélé aux personnes impliquées et aux commissions d'éthique de la recherche; par ailleurs, les conflits d'intérêts manifestes doivent être désamorcés afin d'éviter des conséquences indésirables. Un paiement doit être interprété comme une compensation pour le travail supplémentaire effectué dans le cadre d'une étude et ne pas aller au-delà.

La recherche avec des êtres humains est souvent coûteuse et des conflits d'intérêts ou des influences néfastes qui engendrent des problèmes éthiques peuvent être liés à des flux d'argent. Une situation où le médecin est rémunéré pour chaque patient inclus, peut le motiver à persuader des patients de participer à une étude. Au niveau des institutions, le budget de la recherche permet par ailleurs le financement d'appareils ou de personnel, engendrant ainsi des dépendances.

Lors de la planification et de l'évaluation des études, il est nécessaire de fournir des réponses aux questions suivantes:

- D'où proviennent les moyens financiers et quels sont les intérêts du promoteur?
- Où vont les fonds: qui gagne combien et comment, grâce à la recherche?
- Qui est rendu vulnérable par le manque d'argent ou la cupidité et en quoi consistent les vulnérabilités relatives à l'étude?
- Quelles sont les décisions médicales susceptibles d'être influencées par des motifs économiques liés à l'étude et de quelle manière?

11.1 Incitations financières en vue de la participation à l'étude

Le problème éthique des incitations financières en vue de participer à une étude réside dans l'incitation possible des personnes à se décider contre leurs propres intérêts. Richard Ashcroft (2003) a appelé cela la «vulnérabilité morale» (*moral vulnerability*) qui peut apparaître suite aux incitations financières.

Il serait cynique d'affirmer que les volontaires ne devraient pas être dédommagés pour leur participation, sous prétexte que seul un consentement «libre» légitimerait, pour les participants, les préjudices, inconvénients ou risques d'une étude. Cette position viserait précisément à exiger qu'ils soient endossés de plein gré par des personnes particulièrement altruistes. Le seul moyen d'échapper au cynisme est de rendre acceptable le consentement aux études, même pour des personnes moyennement prêtes à se dévouer, autrement dit, de rendre leurs inconvénients et risques suffisamment faibles.

Le niveau des rémunérations reste néanmoins critique et un critère d'appréciation peut découler des dépenses nécessaires pour participer à l'étude. Une indemnisation pour les inconvénients n'est pas une prime de risque. En payant les personnes pour accepter un risque, on pourrait théoriquement tous les justifier – même ceux qui sont élevés –, pour autant que la prime de risque soit suffisamment forte. Cet argument s'oppose à un calcul de la compensation en fonction du degré du risque et plaide en faveur de l'indemnisation des inconvénients. Mais cela entraîne une autre question: comment définir le critère permettant de mesurer cette indemnité? Cette mesure des inconvénients opère une sélection par couches sociales: si une certaine somme est importante pour une personne sans autre revenu, elle peut être inacceptablement faible aux yeux d'une personne qui gagne bien sa vie.

L'équité plaide également en faveur de l'attribution d'une compensation des inconvénients, lorsqu'une étude est réalisée hors du contexte de la prise en charge des patients. Des participants à une étude se mettent entièrement à disposition, produisant ainsi un savoir précieux pour autrui et, éventuellement, la société. Ne pas les indemniser pour ce service serait inéquitable à leur égard.

11.2 Rétribution des chercheurs

Des conflits d'intérêts peuvent découler des avantages pécuniaires accordés aux chercheurs qui prennent des patients en charge et anéantir, en retour, la confiance portée par ces derniers à leurs soignants. La confiance est un capital social de haute valeur éthique. Pour le protéger, l'ensemble des relations financières devrait être révélé à l'équipe soignante, aux commissions d'éthique de la recherche et aux participants potentiels à l'étude. Cette transparence permet de réduire les présomptions en ce qui concerne des intérêts financiers qui seraient déterminants, à la place de raisons thérapeutiques ou scientifiques valables.

OCLin – Article 10

² [La commission d'éthique] vérifie en particulier:

n. les clauses déterminantes de chaque convention prévue entre le promoteur d'une part, et l'investigateur ou l'organisme de recherche sous contrat d'autre part, ou entre un organisme de recherche sous contrat et l'investigateur;

En même temps, la transparence n'est qu'un moyen limité de faire face à la perte de confiance, car elle ne modifie pas le conflit d'intérêts lui-même, mais se contente de le mettre à nu. Carl Elliott a remarqué avec un certain scepticisme que la révélation pouvait se réduire à n'être qu'un rituel dénué de contenu servant à apaiser la conscience des universitaires (Elliott 2004, Sharpe 2007). La transparence ne devrait donc pas détourner du véritable objectif qui est de réduire les conflits d'intérêts. L'élément problématique n'est pas, en premier lieu, leur caractère invisible, mais leur capacité à influencer – contrairement aux meilleurs intérêts des patients – le comportement des médecins chercheurs et des autres professionnels de la santé, au point de jonction entre la thérapie et la recherche. Les chercheurs pourraient être tentés d'amener les participants à endosser des risques inacceptables, par exemple en leur dissimulant certains critères d'exclusion d'une étude.

Il est malgré tout nécessaire de révéler l'ensemble des relations financières (entre les chercheurs, leurs institutions et le promoteur) à la commission d'éthique de la recherche. C'est le seul moyen pour elle d'évaluer si les arrangements sont acceptables et si certaines précautions doivent être exigées.

Les paiements ne doivent pas dépasser ce qui est nécessaire à l'indemnisation du travail supplémentaire vraiment effectué et dû à l'étude. Ils ne doivent jamais affluer vers le compte personnel de l'investigateur, mais venir alimenter la confiance portée à l'institution.

Littérature

Ashcroft, R. (2003): Consent, inducement and conflict of interest in medical research and development. In: Boomgaarden, J. et al. (eds.): Issues in Medical Research Ethics. A workbook for practitioners and students. New York / Oxford: Berghahn. 21–30.

Elliott, C. (2004): Pharma Goes to the Laundry: Public Relations and the Business of Medical Education. Hastings Center Report 34/5, 18–23.

Royal College of Physicians (2007): Guidelines on the practice of ethics committees in medical research. London, 48.

ASSM (2005): Collaboration corps médical – industrie. Directives.

Sharpe, V. A. (2007): Warum ist die Ethik der Bioethik so schwierig? In: Porz, R. et al. (Hrsg.): Gekauftes Gewissen? Zur Rolle der Bioethik in Institutionen. Paderborn: Mentis. 161–186.

Sprumont, D. et Lemmens, T. (2009): Les conflits d'intérêts dans la recherche biomédicale. Conflits d'intérêts dans le domaine de la santé, 15ème journée de droit de la santé, Olivier Guillod (Ed.). Neuchâtel, 223–248.



12. Confiance, confidentialité et protection des données

La recherche médicale est souvent réalisée dans le cadre de relations thérapeutiques et de soins essentiellement fondés sur la confiance entre les personnes soignées et celles qui prodiguent les soins. Pour la conserver, il est indispensable de respecter la confidentialité des informations, autrement dit la protection des données. On se déclare moins prêt à participer à des études lorsque cette confidentialité est menacée. Les données relatives à la personne ne doivent être communiquées qu'après consentement et anonymisation. Une autorisation de la commission fédérale d'experts du secret professionnel peut être demandée lorsqu'un consentement n'est plus possible. Si des photos doivent être reproduites, il faut procéder à l'anonymisation des personnes.

La recherche médicale est souvent réalisée dans le cadre de relations thérapeutiques et de soins essentiellement fondés sur la confiance entre les personnes soignées et celles qui prodiguent les soins. La relation à l'équipe de recherche peut se dégrader lorsque la confiance accordée par les patients est trompée. En outre, les abus de confiance peuvent également avoir des répercussions négatives indirectes sur d'autres patients.

La confiance comprend des bases subjectives et une base objective: sur le plan subjectif, la confiance part d'une relation personnelle et signifie que je peux supposer que mes intérêts essentiels sont prédominants pour l'autre – la personne ou l'institution en qui je place ma confiance – et que cela orientera ses décisions (O'Neill 2002). Le fait de comprendre qu'il est également dans l'intérêt de l'institution de veiller à mes intérêts – dans le cadre existant – peut constituer la base objective de ma confiance (Hardin 2002). Les conflits d'intérêts qui apparaissent dans le contexte des études menacent avant tout l'aspect objectif de la confiance.

La défense de la confidentialité des informations (protection des données) est d'une grande importance, car elle représente une condition préalable à la confiance, sur le plan subjectif et objectif. En outre, la protection des données est une obligation légale dans le but de protéger la sphère privée des participants à l'étude.¹⁹ Elle doit être assurée par des mesures techniques (protection électronique ou mécanique, anonymisation) et par des mesures relevant de l'organisation (séparation des données et du code, standardisation des processus de collecte, traitement et sauvegarde des données). C'est valable en particulier pour les institutions qui ne doivent pas utiliser les connaissances acquises de manière contraire aux intérêts des personnes impliquées. Ce point prend une importance particulière lorsque la recherche inclut également des personnes issues de

19 Dans le droit fédéral art. 13, al. 2 Cst. (protection de la personnalité, droit à l'autodétermination en matière d'informations), la Loi fédérale sur la protection des données (LPD) ainsi que dans les lois cantonales sur la protection des données. Cf. également le chapitre 8.4 «Etudes réalisées avec des données et des échantillons humains».

l'entourage des participants (membres de la famille, personnel appartenant à la même entreprise, médecins, soignants, etc.). Il peut alors s'avérer nécessaire de garantir la confidentialité, non seulement face au public, mais également à l'intérieur de ce cadre.

Si les anamnèses qui se trouvent chez le médecin généraliste ou dans une clinique représentent une excellente base pour la recherche clinique et épidémiologique, ces données ne doivent cependant être utilisées à des fins de recherche que dans des conditions clairement définies. On est moins prêt à participer à une étude et la confiance dans la médecine s'érousse d'une manière générale, si on craint de voir des données personnelles sur la santé, utilisées à des fins de recherche sans demande préalable ou même, divulguées à des tiers intéressés (assurances, industrie, employeur, etc.).

L'éthique de la protection des données part du principe que les données relatives à la personne ne quitteront le contexte du traitement qu'après consentement et anonymisation. Cela ne signifie toutefois pas que la recherche à l'aide de données déjà existantes et identifiables soit complètement impossible lorsque le consentement des patients ne peut pas être demandé ou si la demande est inopportune. Une demande personnelle d'informations peut être très exigeante, ne plus être possible ou menacer la pondération de l'échantillon (par autosélection); elle peut provoquer des peurs sans fondements chez les personnes bien portantes ou être perçue par les anciens patients comme indésirable ou même passer pour un abus de confiance. Dans ces cas-là, le directeur de recherche ou l'institution qui effectue la recherche doit bénéficier d'une autorisation de la Commission fédérale d'experts du secret professionnel, aux termes de l'article 321^{bis} du Code pénal. Les chercheurs sont, par ailleurs, tenus de respecter les règles reconnues concernant la protection des données et l'institution doit signaler, dans les informations générales adressées aux patients, que des recherches peuvent être réalisées. La publication ou le transfert à des tiers d'informations susceptibles d'être identifiées, sont interdits. Cela est également valable pour les données collectées à partir d'échantillons de tissus.

Les personnes photographiées doivent être anonymisées, en cas de publication du projet ou d'utilisation des photos dans le cadre de conférences ou de cours. Le consentement de la personne est nécessaire pour cette utilisation, lorsque l'anonymisation n'est pas réalisable ou seulement de manière insuffisante («droit à l'image»). Il est également important de préserver la dignité des personnes concernées dans les documentations photographiques.

Littérature

Hardin, R. (2002): Trust and trustworthiness. New York: Russell Sage Foundation.

O'Neill, O. (2002): Autonomy and Trust in Bioethics. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Royal College of Physicians (2007): Guidelines on the practice of ethics committees in medical research. London.

Académie Suisse des Sciences Médicales (2006): Biobanques. Directives médico-éthiques et recommandations. Bâle.

Smith, T. (1999): Ethics in Medical Research. A Handbook of Good Practice. Cambridge: Cambridge Univ. Press. Chap. 7.



13. Evaluation par une commission d'éthique de la recherche

Soumettre pour évaluation par une commission d'éthique de la recherche les projets de recherche réalisés avec des êtres humains fait aujourd'hui partie des standards internationaux. Pour l'ASSM, cette exigence – dans la mesure où elle concerne des études dans le domaine de la santé et de la maladie – devrait également s'appliquer à la recherche pratiquée en psychologie et dans les sciences sociales. La mission de la commission d'éthique de la recherche consiste à vérifier le projet de recherche quant à ses implications possibles pour les participants et les autres personnes concernées. Des connaissances techniques et une infrastructure sont impératives pour prendre des décisions rapidement et avec tout le soin nécessaire. Le but de la délibération est d'arriver à une décision commune, prise à l'aide de critères clairs, au cours d'une procédure transparente. Les conflits d'intérêts des membres doivent être révélés et les personnes concernées doivent se récuser. Les éléments essentiels de la vérification ont été exposés au chapitre 4.1 (Principes de l'éthique de la recherche). La composition des commissions d'éthique de la recherche devrait être transdisciplinaire. Par ailleurs, il faudrait garantir la formation (prégraduée et postgraduée) de ses membres et évaluer régulièrement son activité. Les risques résident dans le paternalisme excessif à l'égard des participants potentiels, dans la bureaucratisation, la routinisation des procédures et, notamment, dans l'impression de pouvoir déléguer à une commission d'éthique de la recherche la responsabilité qui doit, dans tous les cas, être assumée par les chercheurs eux-mêmes.

La présentation des projets de recherche incluant des êtres humains en tant qu'objets d'études, à une commission d'éthique pour évaluation, fait partie des standards internationaux. Cette procédure est incontestée pour les essais cliniques et précisée depuis 1975 par la Déclaration d'Helsinki. Elle est exigée, d'une manière générale, pour la recherche avec des êtres humains, y compris pour la recherche en psychologie et en sciences sociales, dans le domaine de la santé et de la maladie. Selon l'ASSM, les études sur le contrôle de la qualité, les thèses, les mémoires de master et l'analyse rétrospective de données nécessitent également une vérification, car les risques pour les participants aux études ne peuvent pas être exclus a priori. Un simple examen préalable non bureaucratique permet toutefois de décider si une évaluation approfondie par la commission d'éthique de la recherche s'impose.

Aux yeux du chercheur, l'obligation d'obtenir l'avis d'une commission d'éthique de la recherche peut passer pour une restriction de la liberté de la recherche. L'évaluation d'un protocole par la commission d'éthique est cependant dans l'intérêt même des chercheurs; elle ne les libère pas de leur responsabilité, mais signifie que l'appréciation des bénéfices et des risques d'une étude est assumée en commun. Par ailleurs, bon nombre de publications scientifiques et d'institutions de promotion de la recher-

che font dépendre la publication des résultats de l'étude, de l'avis positif d'une commission d'éthique de la recherche.

13.1 Missions et responsabilité

Si les commissions d'éthique de la recherche sont intégrées dans un système de surveillance qui doit garantir la qualité de la recherche et la protection des personnes concernées, leurs missions et responsabilités s'exercent entre les différents partenaires, au sein de ce système. Cela implique nécessairement une certaine formalisation de la procédure d'examen et exige l'application du principe de la forme écrite ainsi qu'une organisation transparente et compréhensible des processus; l'interaction avec les autres intervenants diffère en fonction du type d'étude. C'est ainsi qu'une étude clinique réalisée avec un médicament ou un dispositif médical sera également examinée par Swissmedic et dépendra de sa notification.

La mission de la commission d'éthique consiste, dans tous les cas, à évaluer le projet de recherche d'un point de vue éthique, en ce qui concerne ses implications pour les participants et les personnes concernées. La responsabilité de la commission d'éthique s'exerce donc en premier lieu par rapport aux participants à l'étude, et non face aux chercheurs, à la communauté scientifique ou aux institutions participantes.

Une autorité administrative revient à la commission d'éthique de la recherche, conformément à la jurisprudence du Tribunal fédéral²⁰. La commission décide si une étude est réalisable et peut, en outre, prescrire des obligations ou poser des conditions qui doivent être respectées par les chercheurs. Elle peut également interrompre une étude, en cas de problèmes graves.

13.2 Méthodologie

L'évaluation éthique des protocoles doit s'inscrire dans le cadre fixé par la loi. La commission d'éthique de la recherche doit rendre rapidement son opinion afin de ne pas retarder outre mesure la recherche, tout en veillant à ne pas se laisser priver du temps nécessaire pour une évaluation soigneuse. Elle doit disposer des connaissances techniques, des ressources en temps et en personnel ainsi que des moyens financiers nécessaires. Les membres de la commission d'éthique doivent révéler tous les faits qui peuvent susciter des doutes quant à leur impartialité (en particulier leur participation directe à une étude, des intérêts financiers et des dépendances institutionnelles) et, le cas échéant, se récuser, lors de la délibération.

20 Selon le Tribunal fédéral (décision du 4 juillet 2003), la décision de la commission d'éthique possède un caractère souverain, étant donné qu'un avis positif conditionne la réalisation de l'essai; c'est pourquoi elle représente a priori une décision sujette à recours. Ce point n'est toutefois pas appliqué de la sorte dans tous les cantons. Seul le canton de Berne qualifie, dans l'article 22 de l'Ordonnance sur la recherche, les décisions de la commission d'éthique, de décisions sujettes à recours et les notifie en conséquence.

Les décisions s'appuient sur un dossier dont la composition est réglée par l'article 9 de l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin). Sont exigés entre autres:

- un protocole (scientifique);
- une information écrite des participants et une déclaration de consentement éclairé;
- un manuel comportant les informations au sujet du produit thérapeutique à tester (*Clinical Investigator's Brochure, CIB*);
- un tableau rendant compte du mode et des montants d'indemnisation prévus pour l'investigateur;
- des données relatives aux modalités visant à prévenir les dommages qui pourraient survenir pendant l'étude et à la couverture des dommages ainsi que
- la preuve que l'investigateur ou le responsable de l'étude dispose des qualifications requises et qu'il est autorisé à exercer sa profession.

Sont également considérées comme importantes les conventions relatives à l'essai clinique, prévues ou conclues entre le promoteur externe d'une part, et l'investigateur ou le responsable de l'étude d'autre part.

Il est important que l'évaluation ait lieu dans le cadre d'un processus discursif et non pas seulement par écrit. C'est l'occasion de faire se rencontrer le savoir professionnel et l'expérience personnelle, tous deux essentiels pour un jugement global. La délibération devrait viser une décision appuyée en commun et prise d'après des critères clairs et objectifs, au cours d'une procédure transparente. La décision accompagnée des principaux arguments est enregistrée et un avis écrit et fondé est remis au demandeur. Dans certains cas, il peut s'avérer utile d'inviter des membres de l'équipe de recherche à prendre part à la réunion, afin d'examiner directement avec eux certains aspects ou incertitudes liés à l'étude. Les membres de l'équipe de recherche ne sont cependant pas autorisés à participer à la discussion qui aboutit au verdict.

13.3 Éléments de l'évaluation

L'article 10 de l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin) énumère quinze aspects qui doivent, dans tous les cas, être vérifiés par la commission d'éthique de la recherche et qui incluent la qualité scientifique de l'étude. Les chercheurs objectent en partie que cette question n'est pas du ressort de la commission d'éthique de la recherche, mais que sa vérification incombe exclusivement à des institutions scientifiques. L'évaluation de la qualité scientifique d'une étude fait également partie des tâches de la commission d'éthique de la recherche, car il serait douteux d'associer des personnes à des études, de mettre leur temps et leur confiance à contribution et de leur imposer éventuellement des inconvénients ou des risques, lorsqu'il est prévisible qu'une étude ne

peut pas apporter des résultats valables. L'évaluation se penche également sur les conflits d'intérêts possibles qui pourraient avoir une incidence sur les résultats de l'étude et nuire à leur qualité. Les éléments clés de l'identification des problèmes éthiques incluent entre autres les questions concernant la vulnérabilité des participants, l'évaluation du bénéfice et du risque et l'importance de l'étude.

OClin – Article 10

¹ La commission d'éthique examine si les essais cliniques respectent les principes éthiques et vérifie la qualité desdits essais tant sur le plan scientifique que médical. Elle s'assure que la protection des sujets de recherche est garantie, en particulier en ce qui concerne les personnes vulnérables.

² Elle vérifie en particulier:

- a. la pertinence de l'essai clinique et de sa planification;
- b. si le bénéfice escompté l'emporte sur les risques prévisibles;
- c. le protocole;
- d. l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs;
- e. la brochure de l'investigateur;
- f. la qualité des installations;
- g. le mode de sélection des sujets de recherche;
- h. si les informations – concernant en particulier le déroulement de l'essai clinique, les effets possibles du produit thérapeutique, de même que les droits des sujets de recherche et les procédures en revendication de ces droits – données par écrit aux sujets de recherche, sont adéquates et complètes;
- i. s'il est justifié d'inclure dans le cercle des sujets de recherche des personnes incapables de donner leur consentement éclairé;
- j. de quelle manière a été obtenu le consentement des personnes incapables de donner leur consentement éclairé;
- k. si le suivi des sujets de recherche est garanti après l'essai clinique;
- l. comment sont réparés les dommages subis par les sujets de recherche dans le cadre de l'essai clinique;
- m. le mode d'indemnisation de l'investigateur et des sujets de recherche;
- n. les clauses déterminantes de chaque convention prévue entre le promoteur d'une part, et l'investigateur ou l'organisme de recherche sous contrat d'autre part, ou entre un organisme de recherche sous contrat et l'investigateur;
- o. les connaissances de l'investigateur en matière de bonnes pratiques des essais cliniques.

13.4 Exigences structurelles

En plus de son indépendance, la composition de la commission d'éthique de la recherche revêt une grande importance: transdisciplinaire, elle doit comprendre des spécialistes de la recherche et de la pratique médicale (médecins, personnel soignant, statisticiens, etc.) ainsi que des professionnels d'autres domaines (éthiciens, juristes, etc.). Au besoin, la commission d'éthique de la recherche doit rechercher les compétences particulières supplémentaires (p. ex. par des rapports d'experts) afin d'évaluer l'étude. Cela peut s'avérer nécessaire pour les études qui emploient des méthodes n'appartenant pas au courant dominant de la recherche clinique.

La formation adéquate des membres, en ce qui concerne leur activité d'évaluation au sein d'une commission d'éthique de la recherche, n'est pour l'instant pas encore assurée, en de multiples endroits. Une évolution se profile cependant, en Suisse et au niveau européen, visant à définir cette «formation» à l'aide d'un cursus obligatoire (Doppelfeld 2008). Chaque membre doit disposer de cette formation, dite de base, qui représente la condition préalable à son activité au sein d'une commission d'éthique; elle devrait être complétée périodiquement par des cours de formation postgraduée et d'approfondissement pour les différents aspects de l'éthique de la recherche.²¹

Une évaluation périodique de la méthodologie devrait faire partie de la pratique standard des commissions d'éthique. Au titre des approches positives, on peut citer l'évaluation interne (auto-évaluation dans le cadre de séances plénières ou de retraites) et l'évaluation externe (par le recours à des spécialistes venus de l'extérieur et qui jouissent de la confiance de la commission d'éthique ou encore par l'échange d'expériences avec les membres d'autres commissions d'éthique)²². Les séminaires de formation continue à l'intention des membres des commissions d'éthique peuvent également constituer des forums qui favorisent l'échange d'expériences. Des approches constructives, en ce qui concerne la réflexion et l'évaluation, peuvent continuellement améliorer la méthodologie de la commission d'éthique et l'adapter aux exigences changeantes.

13.5 Limites et dangers

Si la commission d'éthique de la recherche peut évaluer la conformité éthique d'une étude, elle n'est toutefois pas en mesure de l'accompagner en permanence et dans le détail pendant sa réalisation. Elle ne peut donc pas se poser comme la seule garante du respect des standards éthiques de la recherche. La commission remplit une mission limitée. En tant qu'élément d'un système de surveillance concernant la recherche réalisée avec

21 Des offres sont également disponibles depuis peu sur Internet; voir p. ex.: <http://elearning.trree.org/>

22 L'évaluation régulière et la poursuite du développement des processus sont recommandées, tant par l'UNESCO (Guide no 2) que par l'OMS (2002).

des êtres humains, elle atteint, par exemple, les *limites de ses possibilités* lorsqu'elle doit exercer son droit d'inspection de l'étude ou son droit à la consultation des documents et publications. En pratique, elle doit se limiter à réaliser des contrôles à partir d'indices concrets et à réviser son avis, le cas échéant, si le déroulement de l'étude (p. ex. changement dans le protocole, incident thérapeutique grave, inattendu et indésirable) ou de nouvelles connaissances scientifiques l'exigent.

La commission d'éthique ne peut prendre connaissance de l'étude que «sous sa forme écrite», ce qui constitue une autre limite. Les véritables interactions entre les personnes chargées de réaliser l'étude et les participants – cette partie qui, pour ces mêmes participants, est déterminante en ce qui concerne la qualité éthique d'une étude – se déroulent hors du champ d'observation de la commission d'éthique.

On reproche parfois aux commissions d'éthique de la recherche de faire preuve d'une attitude paternaliste et de limiter le droit à l'autodétermination des participants potentiels à l'étude, lorsqu'elles fixent les conditions de participation à un projet de recherche ou encore les circonstances autorisant les atteintes légales à l'intégrité corporelle (Bürgin 2006).

Parmi les autres risques, on compte également une bureaucratisation excessive et un enlisement dans la routine (Woods 2007). Ce qui est en jeu ici, ce sont d'un côté, la libre pensée et la libre discussion, d'où peuvent émerger l'attention portée aux aspects éthiques des études. D'un autre côté, des chevauchements peuvent apparaître entre les différentes commissions d'éthique ou entre la commission et d'autres organes de surveillance (p. ex. Swissmedic) qui retardent le début des études ou empêchent la participation à des études internationales (cf. chapitre 8.5 «Études multicentriques»). Les commissions d'éthique continuent d'employer des méthodes en partie divergentes et de tenir compte de critères différents. Par ailleurs, la possibilité de s'opposer à une décision auprès d'une autorité de recours spécifique fait défaut en maints endroits.²³

Enfin, un certain risque existe de voir les chercheurs déléguer leur responsabilité à la commission d'éthique. Une information sur la mission spécifique et les limites des possibilités de la commission s'impose, lorsque c'est le cas. En ce qui concerne la surveillance éthique, la responsabilité de la commission d'éthique de la recherche ne délie pas les chercheurs de leur responsabilité de protéger les participants et de ne pas les exploiter. Ce mandat moral a sa place au plus profond de l'identité professionnelle de la recherche. Sans lui, tous les efforts déployés pour protéger les personnes dans la recherche avec des êtres humains seraient voués à l'échec.

Littérature

Bürgin, M. T. / Bürkli, P. / Götz, M. (2006): Sind Ethikkommissionen Ausdruck staatlichen Paternalismus? In: Anderheiden, M. et al. (Hrsg.): Paternalismus und Recht. In memoriam Angela Augustin (1968–2004). Tübingen: Mohr. 285–297.

Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Participants (2003): Responsible Research. A Systems Approach to Protecting Research Participants. Washington, D.C.: The National Academies Press.

Doppelfeld, E. (2008) Mögliche neue Tätigkeitsfelder für Ethik-Kommissionen. *Medizinrecht*. 26:645–650.

Just, H. (2008) Die Professionalisierung der Ethik-Kommissionen, einer Einrichtung der Selbstkontrolle der Wissenschaft. *Medizinrecht*. 26:640–645.

Seelmann, K. (2005) Paternalismus und Solidarität bei der Forschung am Menschen. In: Strafrecht, Biorecht, Rechtsphilosophie, Festschrift für Hans-Ludwig Schreiber zum 70. Geburtstag am 10. Mai 2003 (2. unv. Auflage 2005). Heidelberg: 853–867.

UNESCO (2005): Guide No. 1. Establishing Bioethics Committees. Paris.

UNESCO (2005): Guide No. 2. Bioethics Committees at Work: Procedures and Policies. Paris.

OMS (2000): Lignes Directrices Opérationnelles pour les Comités d’Ethique chargés de l’évaluation de la Recherche Biomédicale. Genève.

WHO (2002): Surveying and Evaluating Ethical Review Practices. Geneva.

Woods, S. (2007): Ethikbürokratie. Arbeit und Herausforderungen in Forschungs-Ethikkommissionen. In: Porz, R. et al. (Hrsg.): Gekauftes Gewissen? Zur Rolle der Bioethik in Institutionen. Paderborn: Mentis. S. 117–136.

Wölk, F. (2002): Zwischen ethischer Beratung und rechtlicher Kontrolle – Aufgaben- und Funktionswandel der Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung am Menschen. *Ethik in der Medizin*. 14:252–269.



Annexe

Auteurs

Riita Bislimi, RN, MNsc, MAE, experte en soins infirmiers, Langenthal
Prof. Iren Bischofberger, professeur *Hochschule Gesundheit*, Aarau
Prof. Jürgen Drewe, médecin-chef, Hôpital universitaire de Bâle
Prof. em. Renato L. Galeazzi, Saint-Gall
Prof. em. Annemarie Kesselring, Berne
Prof. Christian Kind, médecin-chef *Ostschweizer Kinderspital*, Saint-Gall
Lic. iur. Michelle Salathé, MAE, secrétaire générale adjointe, ASSM, Bâle
Prof. Christoph Rehmann-Sutter, professeur de théorie de la médecine et d'éthique biomédicale, Université de Lübeck (Allemagne)
Prof. Dominique Sprumont, directeur-adjoint, Institut de droit de la santé, Université de Neuchâtel

La rédaction remercie les personnes suivantes de leur précieux concours:
PD Dr Lucas Bachmann, Zurich
Prof. Christoph Rehmann-Sutter, Lübeck (Allemagne)

Rédaction

Dr Hermann Amstad, Bâle
Prof. Renato L. Galeazzi, Saint-Gall
Lic. iur. Michelle Salathé, Bâle
Dr Markus Zimmermann-Acklin, Lucerne

Glossaire – Explication des termes employés dans le texte

AGEK / ACER: Association des commissions d'éthique de la recherche en Suisse (www.swissethics.ch).

Analyse rétrospective des données: Analyse ultérieure des informations collectées dans le cadre du traitement médical ou d'une autre manière. L'article 321^{bis} du Code pénal est appliqué lorsque le consentement du patient ne peut pas être obtenu et que les données sont analysées par d'autres personnes que le médecin traitant. Une autorisation doit être obtenue auprès de la commission fédérale d'experts du secret professionnel en matière de recherche médicale. Voir aussi: autorisation accordée à des cliniques.

Anonymisation: Levée de la référence aux personnes, concernant les échantillons ou informations, rendant impossible toute déduction sur les personnes qui sont à l'origine des échantillons. A l'inverse de l'anonymisation réversible, cette levée ne peut plus être annulée dans le cas d'une anonymisation irréversible.

Anonymisation réversible (ou pseudonymisation): Le code correspondant ayant été conservé, la levée de la référence aux personnes, concernant les échantillons et données, peut être annulée (réidentification).

Assurance qualité: L'assurance qualité et la recherche ne sont pas toujours faciles à délimiter. Si les essais scientifiques ont pour objectif l'amélioration des méthodes médicales et la création de nouveaux accès à la connaissance et à la lutte contre la maladie, l'assurance qualité a pour mission d'accorder à toutes les personnes concernées le traitement standard au niveau le plus égal possible.

Autorisation accordée à des cliniques: Autorisation accordée par la Commission fédérale d'experts du secret professionnel – conformément à l'article 321^{bis} du Code pénal – pour l'utilisation, dans la recherche et sans le consentement explicite des patients concernés, de banques de données et de données écrites déjà relevées pour la recherche interne à l'hôpital.

Bénéfice collectif: Connaissances résultant d'une étude et qui apportent un bénéfice à long terme aux participants concernés, à d'autres personnes de la même classe d'âge ou à des personnes souffrant de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques.

Biais: Erreurs systématiques (distorsions) susceptibles de se produire lors de la planification, de la réalisation ou de l'analyse d'une étude (p. ex. biais de sélection, biais de publication, etc.). On peut éviter, ou au moins réduire les biais grâce à des procédés appropriés (p. ex. formation de groupes de contrôle, randomisation et tests en aveugle, etc.).

Biobanque: Collection systématique d'échantillons de substances corporelles humaines (et d'ADN en tant que support matériel des informations génétiques) et d'informations pouvant leur être liées, à des fins de recherche.

Bonnes pratiques des essais cliniques (BPEC/GCP): Norme éthique et scientifique internationale concernant la planification, la réalisation, le monitoring, la gestion de données et la présentation des résultats d'études cliniques. La législation suisse se réfère de manière explicite aux directives des Bonnes pratiques des essais cliniques (ICH GCP E6) édictées par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH).

Calcul de la puissance: Calcul de la taille des échantillons requise pour minimiser l'erreur de type II, sans qu'il soit nécessaire d'examiner un nombre trop élevé de patients ou de participants à l'étude. En cas d'erreur de type II, on rejette une hypothèse nulle qui est erronée: en d'autres termes, on admet que la différence constatée entre deux interventions n'est pas «significative au niveau statistique», bien qu'il existe, en réalité, une différence.

Commission d'éthique de la recherche: Conformément à la législation, commission responsable de l'évaluation du projet de recherche. En Suisse, la loi sur les produits thérapeutiques impose que les études portant sur des médicaments soient évaluées par une commission d'éthique de la recherche. Les compétences supplémentaires des commissions d'éthique de la recherche sont réglementées dans le droit cantonal.

Commission d'éthique principale: Dans le cas des études multicentriques, commission d'éthique de la recherche compétente pour l'investigateur chargé de la coordination (cf. aussi procédure d'évaluation simplifiée). La commission principale communique le plus rapidement possible sa prise de position aux autres commissions également compétentes pour l'étude, en indiquant les éventuelles obligations.

Consentement éclairé (informed consent): Consentement libre, exprès et éclairé à participer à une étude après avoir été informé. L'information doit avoir lieu oralement et par écrit et satisfaire à des exigences précises. Le consentement est documenté par une déclaration écrite et signée.

Consentement général: Consentement qui se rapporte d'une manière générale à la réutilisation d'échantillons et d'informations pour des projets de recherche ultérieurs.

Critère d'évaluation de l'étude: Définition des critères cibles permettant l'évaluation de l'étude. On distingue les critères d'évaluation primaires (pertinents) et les critères d'évaluation secondaires (surrogate).

Critères d'inclusion et d'exclusion: Catalogue de critères (p. ex. âge, type et stade de la maladie, etc.) qui détermine si une personne peut participer ou non à une étude. Les critères d'inclusion et d'exclusion identifient les participants adéquats à l'étude et protègent les autres d'une inclusion. En outre, une définition homogène doit permettre d'éviter ou de réduire les biais de sélection.

Conception de l'étude: Description du plan méthodologique d'une étude (p. ex. randomisée, contrôlée, revue systématique, etc.).

Double aveugle (études en): Ni le sujet de recherche ni l'investigateur ne savent si le médicament (de l'étude) est testé ou si un placebo est administré. Les tests en aveugle doivent empêcher les erreurs systématiques (biais) pouvant résulter des attentes des sujets de recherche ou des investigateurs.

Double évaluation éthique: Elle est utilisée pour les études conçues en Suisse et dont le lieu de réalisation se trouve à l'étranger. Une double évaluation par la commission d'éthique de la recherche (au lieu de conception de l'étude et au lieu de réalisation) est recommandée en cas de différences culturelles importantes entre le lieu de planification et le lieu de réalisation et particulièrement pour les études effectuées dans le cadre de partenariats de recherche Nord-Sud.

Essais cliniques (études): Etudes servant à l'interprétation physiopathologique et physiologique, à la prévention, au diagnostic et à la thérapie des maladies. Les études cliniques au sens strict du terme analysent le développement de nouveaux médicaments ou l'amélioration de médicaments existants ainsi que d'autres méthodes de traitement (essais de médicaments).

Essais de médicaments: Etudes cliniques réalisées sur l'homme dans le but d'analyser de manière systématique, d'une part l'efficacité, la tolérance et la sécurité ainsi que d'autres propriétés d'un médicament (pharmacodynamique) et, d'autre part, l'absorption dans l'organisme, la répartition et l'élimination d'un médicament (pharmacocinétique). Pour les essais de médicaments, on distingue des phases allant de I à IV.

Etude cas-témoins: Etude portant sur un groupe de «personnes bien portantes» qui sont comparées à un groupe de patients atteints d'une maladie précise ou présentant une caractéristique précise. Le but est de trouver des différences de qualités qui pourraient éventuellement être des facteurs de risques ou des causes pour la maladie ou la caractéristique.

Etude d'observation: Etude comprenant des examens réalisés sur un collectif, sans procéder à des interventions. Ce type d'étude inclut les études de cohorte et les études cas-témoins.

Etude de cohorte: Etude menée avec des groupes (cohortes) définis selon des critères précis (p. ex. avec ou sans exposition au risque) et observés pendant une période fixée.

Etude épidémiologique: Etude scientifique qui a pour but d'analyser la santé et la maladie de différentes populations (p. ex. distribution des fréquences des maladies ou des symptômes au sein d'un groupe de patients) ainsi que les facteurs qui influencent la distribution.

Etude multicentrique: Etude réalisée en plusieurs lieux, d'après un protocole unique.

Etude portant sur des médicaments: voir essais de médicaments.

Evaluation du rapport bénéfice-risque: Examen des avantages, risques et inconvénients possibles d'une intervention pour le participant à l'étude, pris individuellement.

Fiabilité: Désigne la précision formelle d'une étude scientifique. Les résultats scientifiques fiables sont exempts d'erreurs aléatoires: un résultat statistiquement identique serait obtenu en répétant l'essai dans le même contexte. La fiabilité est par conséquent une mesure de la reproductibilité des résultats obtenus dans les mêmes conditions.

Gold standard: Méthode classée jusqu'ici comme étant la meilleure et la plus fiable pour le diagnostic d'une maladie (méthode de référence) et à laquelle doivent être comparés les nouveaux tests et procédés de diagnostic.

Grounded Theory ou théorie fondée: Approche méthodique développée d'après la sociologie, permettant de représenter et d'étudier des processus sociaux complexes dans le domaine de la recherche qualitative (p. ex. la vie avec des maladies chroniques).

Groupe de contrôle: Sujets de recherche qui reçoivent une intervention établie (contrôle positif) ou une intervention placebo (contrôle négatif): ils sont comparés aux volontaires (le groupe test) chez qui on réalise une nouvelle intervention (p. ex. le nouveau médicament). Les groupes contrôle ne doivent se distinguer du groupe test que par l'intervention étudiée.

Informed Consent: voir consentement éclairé.

Investigateur: Personne responsable de la réalisation d'une étude clinique dans un centre de recherche.

Méta-analyse: Méthode statistique permettant de regrouper les résultats de différentes études comparables (études préliminaires), réalisées avec la même intervention.

Méthodes qualitatives: Méthodes de recherche produisant des résultats qui ne peuvent pas être atteints à l'aide de la recherche quantitative. Les méthodes qualitatives se caractérisent par des formulations et méthodes de recherche ouvertes; la collecte de données non standardisées et leur interprétation sont essentielles.

Méthodes quantitatives: L'ensemble des procédés permettant de représenter de manière numérique les faits empiriques et d'appuyer les conclusions tirées de résultats empiriques et obtenues à l'aide de la statistique.

Notification: En Suisse, les essais cliniques portant sur des médicaments, des transplants standardisés et certains dispositifs médicaux ne doivent être réalisés qu'après avoir été approuvés par une commission cantonale d'éthique et «notifiés» à Swissmedic. Les effets secondaires indésirables et divergences se produisant pendant les essais doivent, dans tous les cas, être signalés aux commissions d'éthique et/ou à Swissmedic.

Participants vulnérables / ayant spécialement besoin de protection: Participants à l'étude qui, en raison de facteurs/qualités spécifiques, ont un besoin particulier de protection comme p. ex. les personnes incapables de discernement (enfants, personnes en situation de handicap, etc.). De tels facteurs peuvent être l'autonomie réduite ou son absence, la discrimination sociale, la stigmatisation, la dépendance ou d'autres limitations ainsi que la sensibilité physique ou psychique accrue face aux études prévues. Les principes de subsidiarité et de bénéfice collectif s'appliquent lors de l'inclusion de tels groupes de personnes.

Pharmacocinétique: Description mathématique, d'une part, de la rapidité et de l'ampleur avec laquelle un médicament évolue dans le sang et les différents tissus organiques et, d'autre part, de la manière dont ce médicament est éliminé.

Pharmacodynamie: Description des effets, de l'efficacité et de la toxicité d'un médicament.

Phases I à IV: Lors des essais de médicaments, on distingue différentes phases qui doivent être traversées par un nouveau médicament, dans le cadre d'une procédure d'autorisation.

Placebo: Au sens strict du terme, un placebo est un comprimé ou une autre forme galénique de préparation médicale ne contenant pas de substance pharmaceutique active (médicament factice). Il ne se distingue pas (forme, couleur, poids et goût) du médicament efficace (verum).

Placebo (contrôle par): Une étude est contrôlée par placebo lorsque le groupe contrôle reçoit un placebo et non une autre thérapie active ou un traitement.

Procédure d'évaluation simplifiée: Conformément à l'article 10, al. 3, de l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin), les études multicentriques réalisées dans plusieurs cantons peuvent faire l'objet d'une décision selon une procédure simplifiée, après réception de l'avis favorable de la commission d'éthique (dite commission d'éthique principale), compétente pour le premier site de recherche.

Promoteur: Société, institution, organisation ou personne qui endosse la responsabilité du lancement, de la gestion de projet, du financement et de l'indemnisation des conséquences dommageables d'une étude clinique. Les responsabilités détaillées du promoteur sont précisées dans les directives relatives aux Bonnes pratiques des essais cliniques (ICH GCP E6).

Randomisation: Elle désigne une méthode au cours de laquelle on attribue un traitement précis aux participants en utilisant un mécanisme de hasard. La randomisation réduit le biais et représente la condition préalable d'un test en aveugle.

Recherches avec des êtres humains dans le domaine de la santé et de la maladie: Recherches systématiques réalisées selon des méthodes scientifiques, portant sur des connaissances nouvelles et susceptibles d'être généralisées, relatives à la santé et à la maladie. Elles incluent les études d'intervention, les études d'observation et les études réalisées à l'aide d'échantillons et de données.

Registre d'études: Banque de données publiquement accessible concernant l'enregistrement des études.

Représentant légal: Personne qui représente le patient sur la base du pouvoir qui lui est conféré par la loi.

Revue systématique: Revue concernant une problématique clairement définie qui tente d'identifier et de commenter l'ensemble de la littérature s'y rapportant à l'aide d'une méthode adéquate.

Signification statistique: Un résultat est considéré comme significatif, lorsque la probabilité qu'il est dû au hasard est inférieure à une limite précise; pour les études cliniques, la signification est généralement de 5% ou 0,05 (cf. valeur de p).

Simple aveugle (études en): Il est question d'une étude en simple aveugle lorsque le participant à l'étude ou l'investigateur ne sait pas si le verum ou le placebo est respectivement reçu ou administré.

Subsidiarité (principe de): S'applique aux personnes qui ont spécialement besoin de protection en exigeant qu'elles ne doivent être associées à un projet de recherche que s'il est impossible d'acquérir des connaissances équivalentes sans leur participation.

Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques): Autorité suisse de contrôle et d'autorisation des produits thérapeutiques et des études cliniques (www.swissmedic.ch). Swissmedic garantit que les produits thérapeutiques autorisés sont de qualité irréprochable, efficaces et sûrs. Cette tâche est assumée au niveau européen par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

Tests en aveugle: Méthode permettant d'éviter les biais (cf. simple aveugle [études en] / double aveugle [études en]).

Valeur de p: Elle désigne la probabilité de l'hypothèse nulle, c.-à-d. la probabilité que le résultat observé soit dû au hasard. Est indiquée en fractions décimales (0,05 correspond à 5%).

Validité: Indique le degré de précision avec lequel un test mesure réellement la caractéristique à mesurer. On distingue une validité interne (les résultats observés s'appliquent-ils au collectif étudié?) et une validité externe (peut-on mettre les résultats de l'étude en pratique?)

Textes législatifs et documents de référence cités

Toutes les lois comportant un numéro RS sont disponibles à l'adresse Internet suivante: www.admin.ch (législation).

- Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999 (Cst.) RS 101
- Code civil suisse du 10 décembre 1907 (CC) RS 210
- Loi fédérale sur la protection des données du 19 juin 1992 (LPD) RS 235.1
- Ordonnance concernant les autorisations de lever le secret professionnel en matière de recherche médicale du 14 juin 1993 (OALSP) RS 235.154
- Code pénal suisse du 21 décembre 1937 (CP) RS 311.0
- Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée du 18 décembre 1998 (LPMA) RS 810.11
- Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine du 8 octobre 2004 (LAGH) RS 810.12
- Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules du 8 octobre 2004 (Loi sur la transplantation) RS 810.21
- Loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires du 19 décembre 2003 (LRCS) RS 810.31
- Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 15 décembre 2000 (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) RS 812.21
- Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques du 17 octobre 2001 (OClin) RS 812.214.2
- Loi sur la radioprotection du 22 mars 1991 (LRaP) RS 814.50

La liste des lois cantonales applicables est disponible à l'adresse Internet suivante: www.swissethics.ch (mot-clé: «Bases légales»). Pour un accès direct aux principales dispositions de droit suisse, fédéral et cantonal: consulter le module 3 helvétique sur <http://elearning.trree.org>

Conseil de l'Europe

- Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales du 4 novembre 1950 (CEDH) RS 0.101
- Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine du 4 avril 1997 (Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, RS 0.810.2)

Union européenne

- Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments

Textes internationaux

- Directives des bonnes pratiques des essais cliniques (1996) de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH GCP)

Documents de référence suisses

- Recherche expérimentale sur l'être humain. Directives médico-éthiques de l'Académie Suisse des Sciences Médicales du 5 juin 1997 (retirées en novembre 2008)
- Biobanques: Prélèvement, conservation et utilisation de matériel biologique humain. Directives médico-éthiques de l'Académie Suisse des Sciences Médicales du 23 mai 2006
- Collaboration corps médical industrie. Directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales. Nouvelle version 2006
- Guide du Partenariat Scientifique avec des Pays en Développement (1998). Commission suisse pour le partenariat scientifique avec les pays en développement

Documents de référence internationaux

- Code de Nuremberg, commentaire de la 1ère Cour supérieure de Justice américaine sur les «expériences médicales autorisées» 1947
- Association Médicale Mondiale (AMM). Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains, Séoul 2008 (reproduite ci-après)
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: 1979 (<http://ohst.od.nih.gov/guidelines/belmont/html>)
- Lignes Directrices Opérationnelles pour les Comités d'Ethique chargés de l'évaluation de la Recherche biomédicale (OMS) et Aide à l'interprétation pour les Comités d'éthique de la recherche en Suisse (2002)
- Conseil des Organisations internationales des Sciences Médicales (CIOMS). Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, Genève 2002 (www.cioms.ch)



World Medical Association

Declaration of Helsinki

Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964,
and amended by the:

- 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
- 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
- 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
- 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
- 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
- 53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)
- 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)
- 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

A. Introduction

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data. The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.
2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, «The health of my patient will be my first consideration,» and the International Code of Medical Ethics declares that, «A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care.»
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.

7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens. DoH/Oct2008 2
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. Principles for All Medical Research

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a conse

- quence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.
 16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy DoH/Oct2008 3 volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
 17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
 18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
 19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
 20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.

21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. DoH/Oct2008 4
25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote

- the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
 29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
 30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication. DoH/Oct2008 5

C. Additional Principles for Medical Research Combined with Medical Care

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
 - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
 - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

Index

A

Acceptabilité 47, **51**, 54

Adolescents / Enfants 29, 47, 72, **75**

Analyse rétrospective des données / Etudes rétrospectives 63, 90, 99

Anonymisation 69, 86, 87

Assurance (de l'étude) 56

Autodétermination 31, 43, 95

Avantages 6, 26, 29, 32, 44, 52, 78

B

Bénéfice collectif 73

Biais 34, **35**, 40, 99

Biobanque 62, 99, 105

Bonnes pratiques des essais cliniques (BPEC/GCP) 35, 105

C

Cohorte (étude de) 16, 101

Commission d'éthique de la recherche 15, 29, 31, 46, 53, 64, 65, 83, **90**, 100

Commission d'éthique: voir commission d'éthique de la recherche

Commission d'éthique principale 59, 64, 100, 102

Confiance 28, 34, 39, 45, 83, 84, **86**, 92, 94

Confidentialité 30, 44, **69**, **86**

Conflits d'intérêts 39, 82, 86, 90, 93

Consentement éclairé (*Informed consent*) 27, 30, 31, **43**, 73, 100

Consentement par un représentant **47**

Couverture des préjudices dus à l'étude 44

Critères d'exclusion: voir critères d'inclusion

Critères d'inclusion 36

Conception de l'étude / type d'étude / projets d'études 44, **59**, 60, 68, 100

D

Dignité humaine 11, 20, 22

Discernement (de capacité / incapacité) 30, 45, 47, 73, 74, 75, 77

Dispositifs médicaux 16, 21, 51

Dissimulation **68**

Données et échantillons humains **62**

Double aveugle (études en) 36, 100, 103

Double évaluation éthique 65, 100

Droits de la personnalité 22

E

Enfants: voir adolescents

Epidémiologique (étude) **16**, 101

Équité: voir justice

Ethique de la recherche 25, **26**, 31, 43, 90

Évaluation 25, 27, **29**, 31, 56, 65, 90

Expérimentation humaine 10

G

Gold standard 37, 101

Grossesse **76**

Grounded Theory ou théorie fondée 18, 101

Groupe de contrôle 16, 35, 52, 60, 78, 101

I

Incitations financières 55, **83**

Inconvénients 28, 44, 47, 51, **54**, 55, 73, 75, 77, 83, 92

Information sur l'étude 45

J

Justice / équité 26, 52

L

Liberté de la recherche / Liberté de la science 22, 90

Liberté de la science: voir liberté de la recherche

M

Médicaments (étude portant sur des) **15**, 53, 101

Mémoires de master 90

Multicentrique (étude) 20, **64**, 95, 101

N

Notification 91, 102

P

Paternalisme 54, 90

Personnes détenues 72, 73, **78**

Personnes particulièrement vulnérables **72**

Placebo 36, 56, **60**, 102

Préjudice 30, 44, 51, 53, 56, 64, 75, 77

Promoteur 41, 44, 56, 82, 92, 103

Protection des données 21, 44, **86**

Q

Qualitative (méthode / étude) 17, **38**, 67, 102

Qualité (contrôle / assurance) 14, 90, 99

Quantitative (méthode / étude) 14, 17, 37, 67, 102

R

Randomisation 35, **59**, 103

Recherche pour le bénéfice de tiers 27, 47, 52, 74

Registre d'études / d'essais 40, 103

Risque minimal 55

S

Simple aveugle (études en): voir double aveugle (études en)

Sphère privée 22, 86

Statistique 17, **37**, 94

Study Nurse 35, 52

Subsidiarité (principe de) 73, 75, 103

Swissmedic 16, 53, 56, 91, 95, 103

T

Test / études en aveugle 35, 36, **60**, 103

Thérapie classique 16, 35, 60

Thèses 90

Transparence **39**, 83, 84

U

Urgence 60, **76**

V

Verum 36, 60

Vulnérabilité **67**, 72, 74, 79, 82, 93



SAMW

Schweizerische Akademie
der Medizinischen
Wissenschaften

ASSM

Académie Suisse
des Sciences Médicales

ASSM

Accademia Svizzera delle
Scienze Mediche

SAMS

Swiss Academy
of Medical Sciences