

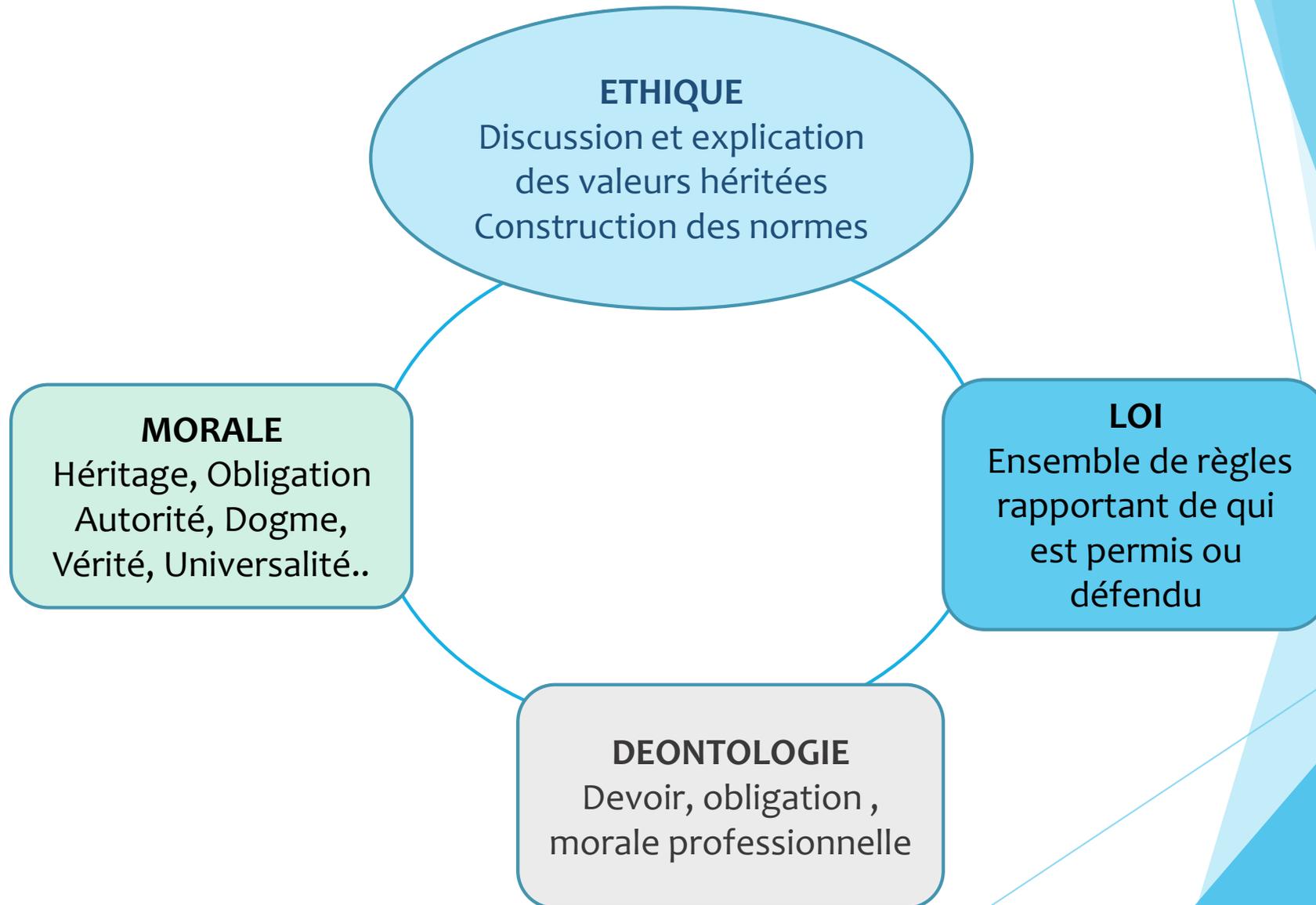
Questions éthiques liées aux troubles cognitifs en recherche clinique

Cadre légal et dimension éthique

Sylviane Darquy



EPICENE / Epidemiology
of cancer and environmental
exposures



Une prise de conscience et un livre comme point de départ

- ▶ Années 1970 : les procédures de recherche et la relation médecin patient sont remises en question aux Etats-Unis

Scandales médicaux (Brooklyn, Willowbrook, Tuskegee....)

- ▶ Réaction des autorités politiques : Rapport Belmont (1979)

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

- ▶ Réflexion éthique pénètre les institutions universitaires (Hastings Center, Kennedy Institute)
- ▶ Tom L. Beauchamp, James F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics* (1979)



Aucune décision médicale ne devrait se soustraire à une discussion prenant en compte le respect de la personne

Troubles cognitifs et sujet âgé atteint de cancer

- ▶ L'incidence des troubles cognitifs, ainsi que celle des cancers, augmentent avec l'âge
- ▶ La prévalence des démences est d'environ 10% après 65 ans
- Près d'un tiers des cancers surviennent chez des personnes de plus de 75 ans : 50 % en 2050

Ainsi, la possibilité qu'un patient soit atteint de ces deux pathologies est majorée avec son avancée en âge

Quels sont les différents types de programme de recherche disponibles pour le patient âgé atteint de cancer ?

- ▶ Des essais thérapeutiques conduits sans limite d'âge, où il existe malgré tout une exclusion des sujets âgés
- ▶ Des protocoles spécifiques de cette population de patients âgés, plus rares
- ▶ La recherche épidémiologique rétrospective réalisée à partir de bases de données



Représentation des patients âgés dans les essais cliniques

- ▶ Sous-représentation des sujets âgés dans les essais cliniques malgré l'augmentation de l'espérance de vie, la prévalence de certains types de maladie et la surconsommation de médicaments par ces patients
- ▶ Même dans des cas comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, les patients inclus en recherche clinique sont systématiquement plus jeunes que la population représentative des patients de cette maladie.
- ▶ D'un point de vue biologique et sociologique les sujets âgés forment une population assez hétérogène

Lewis JH et al. Participation of Patients 65 Years of Age and Older in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, 21: 1383-9

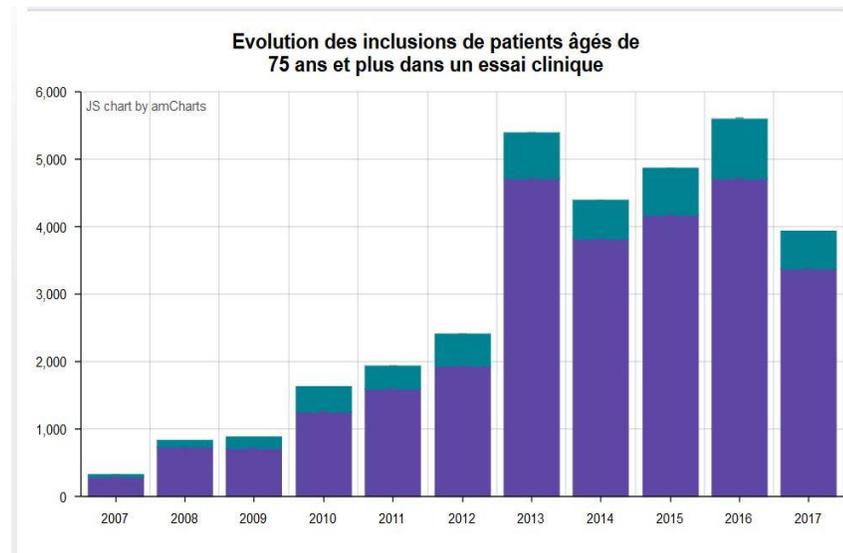
Schoenmaker N et al. The Age Gap between Patients in Clinical Studies and in the General Population : A Pitfall for Dementia Research, *Lancet Neurol* 2004,3:627-30

Denson AC, Mahipal A. Participation of the Elderly Population in Clinical Trials: Barriers and Solutions. *Cancer Control* 2014, 21: 209-14

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use



Les médicaments doivent être étudiés dans toutes les tranches d'âge, y compris chez les personnes âgées, pour lesquelles ils auront une utilité significative. Les patients qui entrent dans les essais cliniques doivent être raisonnablement représentatifs de la population qui sera traitée ultérieurement par le médicament.



<https://lesdonnees.e-cancer.fr>

Quels sont les enjeux de la recherche en oncogériatrie ?

Une demande des patients

Très faible taux d'inclusion des patients âgés dans les essais thérapeutiques

Véritable outil de progrès pour le développement de nouvelles molécules

Une demande des soignants

Meilleure connaissance des singularités des sujets âgés en oncologie afin de leur proposer une prise en charge médicale et paramédicale spécifique

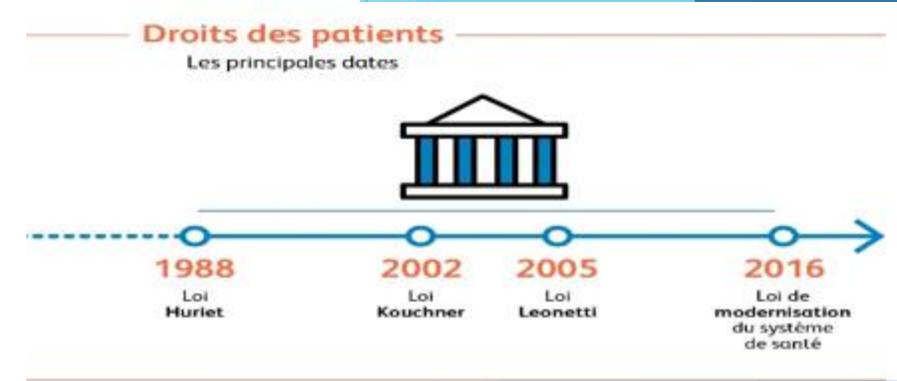
Importance de constituer des référentiels de traitement adaptés aux particularités des sujets âgés et de leurs comorbidités (posologie, schéma de traitement, durées de traitement, doses reçues)

L'objectif est d'homogénéiser les protocoles de traitement et ainsi de développer des nouveaux référentiels de traitements

Consentement: principe fondamental de l'éthique moderne

- ▶ Consentement éclairé ne se limite pas à la recherche mais structure la relation entre soignants et patients
- ▶ Tourne le dos aux attitudes paternalistes
- ▶ Nécessité de dialoguer et de faire circuler l'information

Autonomie



☀ La notion d'autonomie apparait en 1995 dans le code de déontologie médical

« le médecin doit à la personne qu'il examine , qu'il soigne, qu'il conseille, une information claire et loyale »

Avec la loi Huriet qui formalise le *droit au consentement* et la loi Kouchner du 4 mars 2002, *relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*

☀ Pleine reconnaissance juridique de la notion d'autonomie

Consentement libre et éclairé, révocable à tout moment

2014 : Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui mène l'entretien et par le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement (Art29 paragraphes 1)

Consentement et recherche

Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé...

Les personnes âgées/vulnérables ne sont pas a priori exclues des protocoles de recherche

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine satisfaisant aux conditions édictées est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables (Art L1122-2 CSP)

Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation (Art L.1121-8 CSP)

Consentement et troubles cognitifs

Difficulté rencontrée par les médecins à évaluer de manière appropriée et fiable la validité du consentement des patients aux protocoles de recherche

Perturbation de la compréhension des explications et de l'expression de la volonté éclairée du malade et

- La connaissance du statut cognitif précis et du stade de la maladie cancéreuse est indispensable à toute prise de décision.
- **Les troubles cognitifs ne sont pas forcément synonymes de troubles du jugement**
les patients qui le peuvent doivent donc participer à la décision thérapeutique

L'autonomie fragilisée en gériatrie, mais aussi en toutes situations cliniques d'altération des capacités délibératives

Au nom d'une responsabilité vis à vis de plus faibles (éthique de la vulnérabilité) :

- ✓ relativisation de la notion d'autonomie
- ✓ prise en compte du concept de bienfaisance et/ou action au nom de valeurs collectives

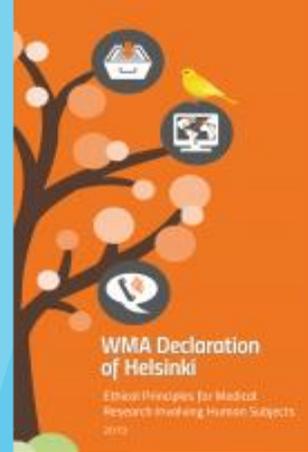
Mise en place d'actions compensatrices:

- ❖ Patient associé malgré tout
- ❖ Place des proches / personne de confiance
- ❖ Principe de transparence, collégialité, contrôle collectif

Recommandations.....

1964 Déclaration d'Helsinki : recherche thérapeutique ou non thérapeutique; introduction du comité d'éthique

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes (1)



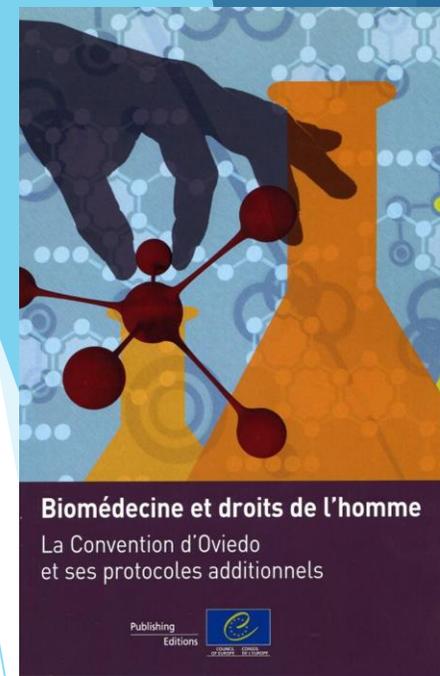
(1) 64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

1997 Convention d'Oviedo (STE 164) : 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

▶ Article 6 Protection des personnes n'ayant pas la capacité de consentir

3. Lorsque, selon la loi, un majeur n'a pas, en raison d'un handicap mental, d'une maladie ou pour un motif similaire, la capacité de consentir à une intervention, celle-ci ne peut être effectuée sans l'autorisation de son représentant, d'une autorité ou d'une personne ou instance désignée par la loi. La personne concernée doit dans la mesure du possible être associée à la procédure d'autorisation

▶ Premier instrument juridique international contraignant



La personne de confiance

- ▶ peut intervenir dans
 - Les essais thérapeutiques
 - La recherche biomédicale
 - Les tests génétiques
 - Lors d'une hospitalisation psychiatrique sous contrainte



Personne de confiance et objectivité

- ▶ Les proches considèrent plus souvent les patients comme plus inaptes au consentement que les médecins
- ▶ Comparaison des réponses de 100 malades et de leurs représentants désignés à une (fictive) proposition de participation à un essai en chirurgie cardiaque : dans 20% des cas, les représentants auraient accepté d'inclure des patients qui ne le souhaitaient pas
- ▶ Ainsi, l'avis d'un observateur extérieur, n'ayant aucun lien avec le patient, pourrait alors s'avérer intéressant

Capacité décisionnelle

Compétence décisionnelle

- comprendre
- apprécier
- raisonner
- exprimer un choix

Evaluation

- 1) la participation doit être entièrement volontaire. L'évaluation de cette capacité doit montrer que le sujet peut faire un choix
- 2) l'information donnée doit être pertinente, simple et suffisamment claire pour être comprise par le sujet dans sa propre langue et son propre langage avec vérification que tout a été compris
- 3) la validité de la décision prise par le sujet dépend de sa capacité à communiquer et cela doit aussi être évalué

Multimedia Aided Consent for Alzheimer’s Disease Research

Barton W. Palmer, Ph.D.^{1,2,3,4}, **Alexandrea L. Harmell, Ph.D.**^{3,4,5,6}, **Laura B. Dunn, M.D.**⁷,
Scott Y. Kim, M.D., Ph.D.⁸, **Luz L. Pinto, MBA**^{2,3,4}, **Shahrokh Golshan, Ph.D.**^{2,3}, and **Dilip V. Jeste, M.D.**^{3,4}

- ▶ L'optimisation du processus de consentement à la recherche favorise simultanément le respect de l'autonomie et la protection des personnes dont la capacité d'autonomie est réduite
- ▶ Cette étude a évalué l'efficacité d'une procédure améliorée de consentement à la recherche, utilisant la divulgation multimédia pour améliorer la capacité décisionnelle

Assentiment

L'assentiment est relativement « passif » mais traduit « l'adhésion » à une proposition exposée et comprise

La personne ne s'oppose pas à la décision. Elle l'approuve (1)

Espace national de Réflexion Ethique sur la Maladie d'Alzheimer :

« l'assentiment aux aides et aux soins consiste à donner tout son sens et l'importance nécessaire à l'avis de la personne dans l'incapacité d'émettre un consentement pleinement libre et éclairé, mais toujours apte à participer à la prise de décision »

Association Médicale Mondiale (révision de la déclaration d'Helsinki) :

*« Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet **assentiment** en complément du consentement de son représentant légal (3) »*

(1) Faroudja JM, Rechercher l'assentiment, bulletin de l'Ordre national des médecins n° spécial octobre novembre décembre 2015

(2) Slaughter S et al. Consent and assent to participate in research from people with dementia. Nursing Ethics 2007 14 (1)

(3) Art 29 déclaration d'Helsinki

Balance bénéfice/risque

Principe éthique de non-malfaisance = réduire au minimum les préjudices causés aux participants à la recherche



Risque minimal

Populations vulnérables = importance de protections spéciales pour minimiser les **préjudices** qui pourraient être causés aux participants à la recherche

Probabilité et ampleur du préjudice = pas plus grandes que celles de la vie quotidienne de l'ensemble des personnes de la population dans laquelle les sujets de recherche doivent être recrutés

Justice

Par **justice** :

Traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié, de donner à chacun ce qui lui est dû

Dans l'éthique de la recherche impliquant des sujets humains, ce principe renvoie essentiellement à la notion de **justice distributive**, qui suppose la répartition équitable tant des contraintes que des bénéfices de la participation à la recherche

*Les considérations éthiques entourant la recherche avec des personnes qui ne sont pas compétentes pour donner un consentement libre et éclairé en leur propre nom doivent chercher à équilibrer la **vulnérabilité** qui découle de leur incompétence avec l'**injustice** qui résulterait de leur exclusion des bénéfices de la recherche*



Art.225-1 code pénal

Non discrimination du patient dans l'accès aux soins en raison de l'âge....