

UNIVERSITE PARIS Descartes  
Faculté de médecine Paris Descartes  
Laboratoire d'Éthique Médicale et de Médecine Légale

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR de la FACULTE de MEDECINE de PARIS 5  
Ecole doctorale : droit, gestion et relations internationales  
Discipline : éthique médicale et biologique  
Présentée et soutenue publiquement

par  
Hélène CHAPPUY  
Le 7 juin 2007

Titre :  
ETUDE DU CONSENTEMENT EN RECHERCHE CLINIQUE  
PÉDIATRIQUE

*Directeur de Thèse*  
Monsieur le Professeur Jean-Marc TRELUYER

JURY

Monsieur le Professeur Christian HERVE  
Monsieur le Professeur Jean-Louis BERNARD  
Madame le Professeur Brigitte CHABROL  
Monsieur le Professeur Claude HURIET  
Monsieur le Professeur François DOZ

*Président*  
*Rapporteur*  
*Rapporteur*  
*Examineur*  
*Examineur*

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE

### L'EMERGENCE DU CONSENTEMENT ECLAIRE

#### I. Rappels historiques

- I.1. Emergence de la recherche biomédicale
- I.2. Nécessité d'un encadrement de la recherche biomédicale
- I.3. Réponse internationale
  - I.3.1. République de Weimar
  - I.3.2. Code de Nuremberg
  - I.3.3. Déclaration d'Helsinki
  - I.3.4. Déclaration de Manille
  - I.3.5. Société civile

#### II. Régulation de la recherche biomédicale en France

- II.1. CCNE
- II.2. Loi Huriet Serusclat
  - II.2.1. Principes généraux
  - II.2.2. Précision pour la recherche en pédiatrie

#### III. Le consentement à la croisée des chemins éthiques, cliniques et juridiques

- III.1. Approche juridique
- III.2. Approche clinique
- III.3. Approche éthique

#### IV. Les spécificités pédiatriques du consentement

#### IV.1. Intérêt de l'enfant

##### IV.1.1. Historique

##### IV.1.2. Textes juridiques

#### IV.2. Approche juridique du consentement dans la recherche biomédicale pédiatrique

##### IV.2.1. Textes français

##### IV.2.2. Textes européens

##### IV.2.3. Textes internationaux

#### IV.3. Problématiques

### DEUXIEME PARTIE

#### TRAVAUX PERSONNELS

##### I. Article 1 :

Parental consent in paediatric clinical research

##### II. Article 2 :

Children's views on their involvement in clinical research

##### III. Article 3 :

Consentement éclairé et compréhension parentale dans les essais cliniques randomisés: étude prospective dans les leucémies de l'enfant

### TROISIEME PARTIE

#### LA DISCUSSION

##### I. Le principe de précaution

##### II. Le consentement éclairé est-il vraiment éclairé ?

###### II.1. La compréhension des parents n'est pas uniforme

###### II.2. Quels sont les facteurs prédictifs de leur compréhension ?

II.2.1. La « Therapeutic misconception »

II.2.2. Les facteurs prédictifs autres que la «  
therapeuticmisconception »

II.3. La lourde tâche du médecin en terme de communication

III. Pourquoi les parents acceptent-ils que leur enfant participe à un protocole de recherche ?

III.1. L'absence de choix

III.2. La notion d'utilité

III.3. La balance bénéfice/risques

III.4. La relation médecin-parents

IV. Et l'enfant, quelle est sa place ?

IV.1. La capacité à comprendre

IV.2. L'information à l'enfant

IV.3. L'enfant a-t-il une place dans la décision ?

IV.4. La notion « d'assent »

V. Propositions

V.1. Promouvoir le partenariat, l'alliance thérapeutique

V.2. Insister sur le caractère continu du processus de consentement

V.3. La formation des acteurs médicaux

V.4. Le rôle des médias

V.5. Le rôle des Comités de Protection des Personnes

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

## ANNEXES

ANNEXE I: « MORCEAUX CHOISIS »

ANNEXE II: CANEVAS DES ENTRETIENS

ANNEXE III: GRILLE DE CODAGE DES ENTRETIENS

ANNEXE IV: EXEMPLE DE LA NOTICE D'UN PROTOCOLE

ANNEXE V : EXEMPLE DE DEUX ENTRETIENS

ANNEXE VI: LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988 (J.O. DU 22 DECEMBRE 1988) MODIFIEE

ANNEXE VII: LOI N° 2004-806 DU 9 AOUT 2004 RELATIVE A LA POLITIQUE DE SANTE

# INTRODUCTION

La nécessité d'évaluer selon une méthodologie rigoureuse les médicaments avant toute utilisation chez l'homme est maintenant bien reconnue. Paradoxalement, cette évaluation concerne rarement les populations les plus vulnérables et les plus à risques en particulier les enfants, les femmes enceintes ou les personnes âgées. Ainsi chez l'enfant, de nombreux médicaments sont utilisés sans évaluation spécifiquement pédiatrique. Cela représente une perte de chance pour cette population en terme de risque d'inefficacité ou d'effets indésirables. Conscient de cette problématique, à la suite d'une initiative de la France lors de sa présidence de l'Union Européenne, le Conseil de l'Union Européenne, dans sa résolution du 14 décembre 2000, a invité la Commission à proposer des mesures incitatives ou réglementaires, ou d'autres mesures d'appui en matière de recherche clinique et de développement, afin de garantir que les nouveaux médicaments pédiatriques et les médicaments déjà commercialisés soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques des enfants.

Ainsi, sept ans plus tard a été adopté et publié le 27 décembre 2006 un règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique (1).

L'objectif de cette politique est :

- d'intensifier le développement de médicaments à usage pédiatrique;

- de garantir que les médicaments utilisés en pédiatrie fassent l’objet de recherches de qualité;
- de veiller à ce que ces médicaments fassent l’objet d’une autorisation appropriée à cette fin, le cas échéant;
- d’améliorer les informations disponibles sur l’utilisation de médicaments en pédiatrie;
- de réaliser ces objectifs sans soumettre des enfants à des essais cliniques inutiles et être en totale conformité avec la législation communautaire sur les essais cliniques (2).

Cependant, si la réalisation d’essais cliniques spécifiquement pédiatriques est nécessaire pour l’amélioration de la prise en charge des pathologies pédiatriques, elle pose des problèmes spécifiques. La nécessité d’obtenir le consentement d’un patient avant qu’il participe à un essai clinique est reconnue. Comment ce principe peut-il être appliqué dans le cadre des essais cliniques pédiatriques ?

Peu de travaux ont été réalisés sur les possibilités de l’enfant à comprendre les informations qui lui sont fournies, les facteurs qui influencent la compréhension de ces informations et l’interaction entre l’obtention du consentement des parents et de l’enfant. Le but de notre travail a été de rechercher comment les informations délivrées lors de la demande du consentement sont comprises par les parents et l’enfant et comment les familles prennent la décision d’accepter (ou de refuser) la participation à un

protocole de recherche. Nous voulons ainsi aider à mieux prendre en compte les spécificités pédiatriques dans la demande de consentement pour un essai clinique pédiatrique.

Dans ce travail de thèse, après un état des connaissances sur le sujet, nous décrivons trois études que nous avons menées ces trois dernières années sur la thématique du consentement dans les essais cliniques pédiatriques portant sur des maladies pour lesquelles le pronostic vital est en jeu (VIH, cancer). Ces trois études sont basées sur des entretiens semi-directifs réalisés auprès de parents et d'enfants auxquels il a été proposé de participer à des essais cliniques.

## PREMIERE PARTIE :

### L'EMERGENCE DU CONSENTEMENT ECLAIRE

#### I. RAPPELS HISTORIQUES

##### I.1. Emergence de la recherche biomédicale

Durant des siècles, la médecine a accompagné, rassuré, soutenu l'homme souffrant et mourant, mais sans savoir ni pouvoir grand chose devant les pathologies les plus graves telles par exemple la peste, la tuberculose ou la diphtérie pour n'évoquer que les pathologies infectieuses.

Les phénomènes cliniques les plus évidents pour le médecin dans son activité clinique quotidienne, la **médecine grecque** s'est efforcée d'en rendre compte en invoquant une tendance médicatrice de la nature – la fameuse « vis medicatrix naturae » d'Hippocrate – dont on pourrait sans doute retrouver des équivalents dans les traditions médicales d'autres civilisations. S'agissant de rendre compte des phénomènes les plus caractéristiques du vivant, force est de constater qu'il est nécessaire de faire appel en dernière instance aux notions téléologiques incessamment reconduites par la tradition médicale depuis l'Antiquité.

On note l'extraordinaire développement à partir du milieu du 19<sup>e</sup> siècle, sous l'impulsion de **Claude Bernard**, de ce qu'on appellera après lui la physiologie des régulations, tant celle-ci apparaît – pour reprendre l'expression de Georges Canguilhem – comme une formidable « confirmation »

(3) de l'antique intuition d'une force médicatrice naturelle. Confirmation elle l'est, non pas bien entendu en ce sens qu'elle mettrait au jour des mécanismes qui contrediraient ces lois de la physique et de la chimie, mais en ce sens qu'elle fournit la démonstration expérimentale qu'il existe bien des normes fonctionnelles et morphologiques immanentes à l'organisme. Les contemporains de Bernard ne s'y sont pas trompés, qui ont fait de sa doctrine une arme de combat contre le réductionnisme physico-chimique qui prévalait alors. Claude Bernard a découvert quasi inopinément en 1848 le phénomène de la glycogénèse animale. Il lui faudra quelques dix ans pour en achever la démonstration expérimentale (4). La glycogénèse hépatique constitue la pièce essentielle du premier dispositif connu de régulation interne. Aux découvertes des mécanismes de régulation des conditions physicochimiques du sang (température, pression, pH sanguin, calcémie, salinité, taux d'oxygène, teneur en graisses et en protéines) s'en ajouteront d'autres, concernant la régulation du développement embryonnaire et des processus de régénération.

Claude Bernard est l'inventeur du concept de « milieu intérieur » (1857) (5), désignant par là l'extériorité contenue à l'intérieur des limites de l'organisme macroscopique dans laquelle vivent des organismes d'échelle nécessairement inférieure à lui. Autrement dit son adoption implique l'adhésion à ce que les historiens appellent le principe de composition de la théorie cellulaire, à savoir que la cellule est l'unité élémentaire de l'organisation vivante, l'« atome vital » dont toutes les autres formations organiques – tissus, organes,

appareils – dérivent. Au début des années 1850, moment des découvertes fondatrices de Claude Bernard dans le domaine la physiologie des régulations, la théorie cellulaire est entrée dans une phase de consolidation accélérée. En histologie, en embryologie, en physiologie, en pathologie, les recherches se multiplient qui, par les données qu'elles établissent concernant la structure élémentaire des êtres vivants, le processus de segmentation de l'œuf, l'action élective des poisons, la formation des néoplasies, etc., semblent en confirmer toujours davantage la validité (6).

En 1865, paraît son ouvrage, l' « Introduction à la médecine expérimentale » (7) où il définit l'attitude expérimentale, comme étant celle qui met en doute les idées reçues, qui n'admet pour vraies que des connaissances soigneusement confirmées par les faits et imagine des plans expérimentaux. Comme l'exprime Henri Bergson : « *L'introduction à la médecine expérimentale* » est un peu pour nous ce que fut, pour le XVII<sup>e</sup> et le XVIII<sup>e</sup> siècles, le « Discours de la Méthode » : un heureux mélange de spontanéité et de réflexion, de science et de philosophie. Dans un cas comme dans l'autre nous nous trouvons devant un homme de génie qui a commencé par faire de grandes découvertes et qui s'est demandé ensuite comment il fallait s'y prendre pour les réaliser: marche paradoxale en apparence et pourtant seule naturelle, la manière inverse de procéder ayant été tentée beaucoup plus souvent et n'ayant jamais réussi ». C. Bernard développe le schéma

"*observation, hypothèse, confirmation/infirmation*". Il se donne une nouvelle règle de conduite:

- l'expérimentation est un devoir des médecins et des chirurgiens mais elle n'est possible que si le bénéfice pour le patient est escompté,
- le droit d'expérimenter sur l'homme pour acquérir une connaissance n'est valable qu'à la condition stricte que cela n'entraîne « *aucune souffrance ni aucun inconvénient chez le sujet expérimenté* » (8).

Claude Bernard mentionne : « *On a le devoir et le droit de faire des expériences sur l'être humain chaque fois qu'elles peuvent lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel. La moralité de l'acte médical et chirurgical consiste donc à ne jamais pratiquer une expérience qui pourrait être nuisible dans quelque mesure que ce soit, même si ce résultat pouvait être très avantageux pour la science médicale, c'est-à-dire pour soigner d'autres malades* (9) ». Cette exigence implique une méthodologie de l'essai rigoureuse, notamment dans la comparaison de deux traitements : « *l'expérience comparative exige donc, pour être valable, d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible. On peut se faire de grandes illusions sur la valeur d'un traitement si l'on n'a pas recours à une expérience comparative. J'en rappelai seulement un exemple relatif au traitement de la pneumonie ; l'expérience comparative a montré en effet que le traitement de la pneumonie par la saignée que l'on croyait très efficace*

*n'est qu'une illusion thérapeutique (10) ». Il n'est pas question ici de demander l'accord du patient.*

Néanmoins, quelques soient les précautions qui peuvent être prises, le risque est inhérent à cette démarche expérimentale. Parfois, la prise de risque liée au traitement expérimenté est justifiée par les enjeux vitaux dus à la maladie. C'est ainsi que le jeune berger **Joseph Meister** en 1885 fut le premier au monde à recevoir une vaccination anti-rabique car il fut considéré que sans traitement, il mourrait de manière certaine. Mais, il faut rappeler qu'avant d'expérimenter la vaccination anti-rabique chez Joseph Meister, Pasteur avait envisagé dans une lettre adressée à Pedro II, empereur du Brésil, de confirmer la validité de ses hypothèses sur des condamnés à mort : *« Si j'étais roi ou empereur, ou même président de la République, voici comment j'exercerais le droit de grâce sur les condamnés à mort. J'offrirais à l'avocat du condamné, la veille de l'exécution de ce dernier, de choisir entre une mort imminente et une expérience qui consisterait dans des inoculations préventives de la rage pour amener la constitution du sujet à être réfractaire à la rage...»*. Charles Nicolle, l'un des plus proches élèves de Pasteur, contestera avec vigueur cette démarche qu'il mettra sur le compte *« de cette témérité irrésistible qu'un délire sacré inspire au génie ; la conscience du savant étouffait la conscience de l'homme »*.

## I.2. Nécessité d'un encadrement de la recherche biomédicale

Ainsi, il peut sembler exister une opposition fondamentale entre la conception humaniste de la médecine, l'idée d'apaiser la souffrance d'autrui et la notion de risque inhérente à la démarche expérimentale dans le cadre des essais thérapeutiques. Dans une conception paternaliste de l'exercice médical, de nombreux médecins ont considéré qu'il relevait de leur seule appréciation de juger du risque qu'ils faisaient courir à l'individu : c'est l'image du médecin bon et éclairé. Mais cette conception soumise à une subjectivité unilatérale a conduit à des déviances nombreuses jusque dans un passé très récent. Tout au long du XXe siècle, nombreux sont les épisodes où des sujets humains ont été victimes d'expériences médicales criminelles. Un médecin russe, le Dr Vikenty Veressayev publie en anglais en 1916 ses mémoires : « *Memoirs of a Physician* » (11). Il y décrit des expérimentations consistant à injecter des microorganismes syphilitiques ou gonorrhéiques chez des personnes vulnérables (vieillards, nourrissons, etc...), sans leur avoir demandé leur consentement. Il nomme les investigateurs comme des « *disciples bizarres de la science* » et les scientifiques comme des « *fanatiques* » et appelle la société à réagir pour la protection de l'être humain. Ces expériences étaient pratiquées par des médecins en Allemagne, en France, en Russie, en Irlande et aux Etats-Unis. Pire, elles n'étaient pas effectuées dans la clandestinité mais au contraire publiées et les médecins chargés de ses expériences étaient respectés, ne rencontrant pas d'oppositions, ni de leurs pairs, ni de la presse médicale. En Allemagne en 1900, Albert Neisser, dermatologue et

vénérologue à Breslau, avait inoculé du sérum de syphilitiques à quatre enfants et à trois prostituées adolescentes sans avoir recueilli le consentement ni des sujets, ni de leurs responsables légaux. En 1931, en Allemagne, le docteur Julius Moses alerte la presse sur la mort de 75 enfants causée par des expériences de vaccination contre la tuberculose pratiquées par des pédiatres de Lübeck.

Plus tard, en 1966, le Dr Henry Beecher (12), occupant la chaire de recherche en anesthésie de l'université de Harvard, publie dans le *New England Journal of Medicine*, un article répertoriant 22 recherches effectuées aux Etats-Unis au mépris des principes éthiques énoncés précédemment. Il expose ainsi :

- le cas du Jewish Chronic Disease Hospital (1963) où des cellules cancéreuses vivantes ont été injectées à 22 personnes âgées et séniles placées en institutions pour analyser les résistances immunologiques.
- le cas de Tuskegee Syphilis Study (1966) : le conseil d'université de New York jugea le directeur de l'hôpital et le médecin responsable de la recherche coupables de fraude et de conduite indigne de la profession. Cette étude qui débute en 1932, étudie la pathologie évolutive de la syphilis sur un groupe de 400 sujets noirs. Ces sujets expérimentaux ne connaissent pas la nature, ni le nom de la maladie. Ils ne reçoivent aucun traitement alors même que les antibiotiques ont été découverts et reconnus comme efficaces. Aux sujets qui se plaignent, les chercheurs mentent et répondent qu'ils sont en traitement. Presque aucune information n'est donnée aux sujets au début de la recherche.

Par exemple, ils ignorent la durée de l'expérience : elle devait durer jusqu'en 1972.

- l'injection du virus de l'hépatite B à de jeunes résidents d'une institution psychiatrique de l'état de New York pour voir comment se développe la maladie.

- l'insertion d'un cathéter dans la vessie de 26 nouveau-nés, avec prise d'une série de radiographies pour analyser le remplissage et la vidange vésicaux.

Dans cette activité de recherche comme dans toute autre activité humaine, le médecin expérimentateur est soumis à des influences nombreuses où entrent en jeu la passion scientifique, le désir de reconnaissance par ses pairs, l'envie de notoriété, de carrière, d'argent. Il est souvent très difficile au delà des discours convenus de distinguer dans la démarche expérimentale ce qui est de l'intérêt du patient et ce qui peut être de l'intérêt de l'expérimentateur. Il est donc apparu que le médecin expérimentateur ne pouvait pas décider seul de l'opportunité d'un travail clinique chez l'homme.

La réalisation d'expérimentation humaine devait être encadrée par la loi et en particulier l'accord du sujet de l'expérimentation devait être un préalable à la réalisation de cette expérimentation.

### I.3. Réponse internationale

#### I.3.1. République de Weimar

L'un des premiers textes imposant aux médecins la règle du consentement préalable pour les actes d'expérimentation scientifique est celui des *Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique sur l'homme*, promulgué en Allemagne le 28 février 1931 (13): « *L'expérimentation est interdite dans tous les cas où le consentement n'a pas été obtenu* » (Art. 12). Le même texte spécifie qu'il est exclu d'expérimenter sur des enfants au-dessous de 18 ans, ou sur des personnes mourantes. Les différentes réglementations publiées depuis les années 30 ont souvent été bafouées, au gré des soubresauts de l'histoire humaine, faisant voler en éclats le consentement : les directives de la République de Weimar (1931) sont restées valables jusqu'à la fin de la deuxième guerre mondiale...

### I.3.2. Code de Nuremberg

L'éthique de l'expérimentation sur l'homme naît avec le Code de Nuremberg (14), d'août 1947, c'est-à-dire dix règles d'éthique, énoncées par le Tribunal Militaire International, qui jugea les criminels de guerre nazis et définit, pour la première fois, le concept de « *crime contre l'humanité* ». Ce tribunal jugea, à Nuremberg, les médecins nazis qui s'étaient livrés à des expérimentations sur l'homme. Tous les prévenus étaient accusés d'avoir pratiqué dans les prisons du Reich, sur des civils ou des militaires, et sans le consentement de ceux-ci, des expériences au cours desquelles ils avaient commis « *meurtres, brutalités, cruautés, tortures, atrocités et autres actes inhumains* », ceci en violation des

lois et coutumes de la guerre. Le jugement fut rendu les 20 et 21 août 1947. Sept accusés furent condamnés à mort, 5 à la détention perpétuelle, 4 à de longues peines d'emprisonnement et 7 furent acquittés. C'est alors que sont énoncés les dix principes suivants qui constituent ce que l'on désigne sous le nom de « Code de Nuremberg » :

1. « *Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel* » (Art. 1). Cela signifie que la personne doit comprendre la nature, la durée et le but de l'expérience, la méthode et les moyens qui seront utilisés, tous les inconvénients et risques raisonnablement encourus, ainsi que des effets sur sa santé ou sa personne qui peuvent résulter de sa participation à l'expérience. Elle doit pouvoir décider sans que s'exerce sur elle aucune pression, contrainte ou coercition ; elle doit pouvoir interrompre sa participation à tout moment. L'obligation et la responsabilité de s'assurer de la qualité du consentement incombent à chaque individu qui initie, dirige ou conduit l'expérience. Cette personne ne peut impunément déléguer cette obligation et cette responsabilité à une autre.

2. L'expérience doit obtenir des résultats bénéfiques pour la société, que ne peuvent procurer d'autres méthodes ou moyens d'étude. Elle ne doit pas être hasardeuse et sans nécessité.

3. L'expérience doit être préparée et fondée sur les résultats d'une expérimentation animale et sur la connaissance de l'histoire de la maladie ou

d'autres questions en étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4. L'expérience doit être conduite de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental non nécessaires.

5. Aucune expérience ne sera conduite s'il y a une raison a priori de croire qu'elle peut entraîner la mort ou l'invalidité du sujet ; à l'exception, peut être, des expériences où les médecins expérimentateurs servent de sujet.

6. Le degré de risque encouru ne doit jamais dépasser l'importance humanitaire du problème que l'expérience doit résoudre.

7. Les précautions doivent être prises et les facilités fournies pour protéger le sujet expérimental contre les risques même réduits de blessure, d'invalidité ou de mort.

8. Les expériences ne doivent être conduites que par des personnes scientifiquement qualifiées. La plus grande compétence et le plus grand soin sont requis à toutes les phases de l'expérience de ceux qui la conduisent ou l'initient.

9. Au cours de l'expérience le sujet humain doit être libre de l'interrompre s'il estime avoir atteint un seuil de résistance physique ou mentale au-delà duquel la poursuite de l'expérience lui semble impossible.

10. Au cours de l'expérience, le savant qui en est chargé doit être prêt à y mettre un terme à tout moment, s'il est amené à croire, en toute bonne foi, en

toute compétence et par prudence, que la poursuite de l'expérience pourrait entraîner une blessure, une invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

### I.3.3. Déclaration d'Helsinki

Le code de Nuremberg est le premier maillon d'une chaîne de documents internationaux traitant de l'éthique médicale et de l'expérimentation humaine. Mais c'est à travers les assemblées annuelles de l'Association Médicale Mondiale (AMM) que l'on suit au plus près les changements de sens apportés au code de Nuremberg. En 1954, la huitième assemblée de l'AMM adopte une résolution sur l'expérimentation humaine qui contient cinq principes de base : la compétence de l'investigateur, la prudence dans la publication des premiers résultats, le consentement éclairé, l'évaluation du risque et la responsabilité du médecin. A sa 18<sup>e</sup> assemblée en juin 1964, l'AMM sort la déclaration d'Helsinki (15). Bien qu'elle ne mentionne pas le code de Nuremberg, cette déclaration en est proche. Elle s'en écarte cependant sur le principe du consentement, puisqu'elle prévoit des exceptions : lorsque le sujet est légalement ou physiquement incapable de donner son consentement à une expérimentation dont il peut profiter, celui-ci peut être fourni par le responsable légal, et par écrit. Ainsi le consentement substitué est admis : « *si le sujet est légalement incompetent, on doit obtenir le consentement du représentant légal* » (III, 3a). La déclaration d'Helsinki est ensuite révisée par

la 29<sup>e</sup> assemblée de l'AMM qui se tient à Tokyo en octobre 1975. Cette déclaration introduit un élément nouveau dans le débat sur l'expérimentation : l'inclusion des comités d'éthique, qui sont amenés à examiner, commenter et corriger les projets. Dans cette version, lorsque l'investigateur considère qu'il est essentiel de ne pas obtenir le consentement éclairé du malade et que la recherche est combinée avec le traitement, il peut en être dispensé s'il a expliqué les raisons au comité d'éthique indépendant et si celui-ci les a approuvées. La déclaration d'Helsinki est à nouveau révisée à Venise en octobre 1983, à Hong-Kong en septembre 1989, à Somerset West en octobre 1996 et à Edimbourg en octobre 2000.

#### I.3.4. Déclaration de Manille (16)

L'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) ont fait des propositions de directives internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Ce texte qui date de 1981 constitue une étape importante dans la réflexion internationale sur l'organisation des recherches biomédicales, notamment pour l'enfant et les pays en voie de développement. Il n'a cependant pas de valeur légale en France. On peut lire :

- « *Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de*

*l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles, est toujours nécessaire.*

- Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal.*
- Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recélant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance ».*

### I.3.5. Société civile

La commission nationale américaine « pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale » (1974-1978) publie le « **rapport Belmont** » qui a une place importante dans l'historique de la régulation de la recherche biomédicale car il explique pour les chercheurs les règles de « bonne conduite » lors de l'écriture d'un protocole (17).

Il émet trois principes éthiques devant guider les chercheurs :

- Le respect des personnes, reconnaître l'autonomie et protéger ceux dont l'autonomie est diminuée.
- La bienfaisance, avec deux règles : ne pas faire de mal et augmenter le plus possible les avantages en réduisant le plus possible les préjudices.
- Le principe de justice : il fait référence au choix de personnes vulnérables dans les recherches dénoncées auparavant, comme l'inclusion de personnes défavorisées ou détenues en prison.

Cette commission était composée de 11 membres, provenant de divers secteurs de la société dont 5 scientifiques, maximum. Elle n'avait que des pouvoirs de recommandation.

Un élément essentiel de la régulation de la recherche biomédicale a été également réalisé par les **médecins eux-mêmes**, par la recommandation faite aux journaux médicaux par le groupe de Vancouver en 1988 (18) d'exiger des auteurs la soumission de leurs protocoles à des comités d'éthique. Plus encore, ce texte demandait aux journaux médicaux de refuser la publication d'études qui ne seraient pas en conformité avec la déclaration d'Helsinki.

## II. REGULATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE EN FRANCE

### II.1. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)

La multiplication en France des comités d'éthique dans les diverses institutions médicales (sociétés savantes, établissements hospitaliers) au début des années quatre-vingts n'est sans doute pas étrangère aux nouvelles exigences des comités de rédaction des grandes revues internationales citées précédemment.

Afin d'examiner les implications sociales, économiques et juridiques des nouvelles découvertes et de préserver la dignité de la personne humaine, un dialogue devait s'instaurer en permanence entre les scientifiques et la société civile. C'est dans ce but que fut créé en France par un décret du 23 février 1983 le « Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé » (CCNE). Ce comité se prononça dès 1984 sur « les problèmes posés par les essais de nouveaux traitements sur l'homme ». Il fixa cinq conditions préalables à l'initiation d'un tel essai, conditions qui rappelaient les principes énoncés par le Code de Nuremberg : une obligation de « prérequis », c'est-à-dire de garanties réunies in vitro et sur l'animal (article 3 du code) ; la valeur scientifique du projet (article 2 et 8) ; une évaluation acceptable des risques, en considérant que ce risque devait être minime chez le sujet sain et que, sur le malade, il fallait concilier deux impératifs, l'évaluation du traitement et le bénéfice apporté au malade ; un consentement libre et éclairé

(article 1 et 9 du code) ; le contrôle de l'expérimentation par un comité d'éthique indépendant. Près de dix ans avant la loi Huriet, une certaine partie de la recherche médicale française était donc en fait soumise à des comités d'éthique et le consentement signé des patients déjà obtenu. Mais cette attitude n'était probablement pas universellement appliquée.

Avant la loi Huriet-Séruslat, il existait quelques dispositions du code de déontologie médicale dans son article 36 (Code de déontologie médicale 1995) «*Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences. Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité.* »

## II.2. Loi Huriet Séruslat

### II.2.1. Principes généraux

Le 20 décembre 1988, l'Assemblée nationale adoptait à l'unanimité une loi traitant de la « protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ». Le président de l'Ordre des médecins, le Docteur Louis René concluait son éditorial de février 1988 : « *Un texte de loi est devenu indispensable. Le conseil de l'Ordre a donné son avis, l'Académie de Médecine et le Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la*

*Santé également. C'est aujourd'hui au législateur de remplir son rôle.* ». Connue depuis sous le nom de « loi Huriet-Sérusclat », ce texte essentiel reprenait une partie des propositions d'un rapport du Conseil d'Etat, « de l'éthique au droit », publié sous la direction de G. Braibant (19), et se faisait aussi l'écho des préoccupations du Comité National d'Ethique de l'époque (les affaires d'Amiens, l'expérimentation sur les patients en coma chronique...).

Son objectif prioritaire était cependant de légaliser l'expérimentation des médicaments de phase I et II sur volontaires sains, que les industriels français faisaient faire alors dans l'illégalité sur notre sol, ou à l'étranger.

Le premier bénéfice majeur de la loi du 20 décembre 1988 est d'avoir tiré l'expérimentation médicale de l'illégalité et de la dissimulation dans lesquelles les chercheurs cliniciens évoluaient jusque là. L'article L 209-1 du Code de santé publique stipule en effet que : *« les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes de « recherche biomédicale ».*

Au Sénat, l'extension à toutes les formes d'expérimentation médicale que la loi regroupe sous l'appellation de « recherches biomédicales » était adoptée : essais de biomatériaux (prothèse, matériel médico-chirurgical à usage unique...) aussi bien que de médicaments (extensions aux essais de phase IV, post-Autorisation de Mise sur le Marché) que de méthode diagnostique,

technique chirurgicale ou autre méthode thérapeutique, produit cosmétique, exposition à un milieu particulier etc...

Cette loi définit les conditions de réalisation de ces recherches et prévoit les règles applicables en matière de responsabilité civile et pénale. Elle vise un double objectif :

- Comme son titre l'indique, protéger les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
- Contribuer, en définissant un ensemble de « bonnes pratiques », à renforcer la qualité scientifique de ces recherches, au bénéfice de la santé publique.

La loi établit d'autres principes essentiels :

- l'organisation des Comités de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB)
- la distinction essentielle entre promoteurs et investigateurs
- l'énoncé des sanctions en cas de manquement
- la protection renforcée de certaines populations de patients

Les modifications de la loi Huriet-Sérusclat s'avéraient nécessaires pour répondre à la transposition en droit français de la directive européenne de 2001 sur les essais cliniques. Un des points de la réforme, est tout d'abord que les CCPPRB deviennent les CPP, comités de protection des personnes. Les comités ne sont donc plus des instances consultatives mais des instances dotées d'une véritable autorité, leurs demandes ainsi que leurs recommandations doivent être suivies d'effet, avec possibilité de suivi tout au

long de protocoles dès lors que ceci serait jugé nécessaire. Un autre point important est l'abandon de la classification française des protocoles en deux catégories qui prévalaient jusqu'en 2004 : les protocoles avec bénéfices individuels directs (ABID) et ceux sans bénéfice individuel direct (SBID) qui nécessitaient une protection renforcée et des règles spécifiques. Désormais, tous les protocoles seront évalués sur la balance bénéfice/risques c'est à dire sur « *le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus* ». Comme autre nouveauté, la loi a entériné le fait qu'il faille préciser clairement aux patients leurs modalités de prise en charge pendant la recherche, mais également au décours de celle-ci. La question de la sortie de protocole et de l'après protocole (lien entre recherche et clinique) est un premier élément central de réflexion à ce niveau. Dans ce même cadre de l'information sur le devenir des données de la recherche à l'issue du protocole, il est désormais reconnu aux patients le fait d'avoir communication des résultats globaux de la recherche. La question de la communication des résultats individuels reste en débat et n'a pas été tranchée par la nouvelle loi. Cette grande loi vise à concilier l'intérêt collectif que présente le développement de la recherche médicale avec l'intérêt des personnes qui s'y prêtent. Elle a marqué un tournant majeur, en rendant licite l'expérimentation humaine sous condition. Dans le même mouvement, elle a organisé la protection des personnes qui s'y prêtent.

### II.2.2. Précisions pour la recherche pédiatrique

– particularité de l'évaluation des médicaments chez l'enfant

La pédiatrie constitue un domaine thérapeutique qualitativement et quantitativement important où le bon usage du médicament est primordial, en raison de la fragilité plus grande de cette population, en particulier quand il s'agit de nouveau-nés ou de prématurés. Se pose aussi la question pour les médicaments utilisés chez l'enfant de leurs effets à long terme. Il est nécessaire de disposer pour les enfants et plus encore pour les nouveau-nés de médicaments correctement évalués tant pour leur efficacité que leurs effets indésirables. Dans nos économies libérales, et d'ailleurs dans le monde, il n'y a pas de médicaments sans industriels pharmaceutiques qui travaillent dans de nombreux cas en partenariat étroit avec le monde hospitalo-universitaire. Il faut se rappeler que la mise au point de la commercialisation d'un nouveau médicament issu d'une nouvelle entité chimique nécessite en moyenne 8 ans, plusieurs centaines de personnes hautement qualifiées, des investissements lourds (150 millions d'euros environ) et la synthèse d'environ 1000 substances. La mise au point pharmaceutique d'une nouvelle forme galénique adaptée à la pédiatrie à partir d'un médicament existant et déjà commercialisé chez l'adulte implique 3 à 5 personnes hautement qualifiées travaillant à plein temps pendant 2 à 3 ans ainsi que la constitution d'un dossier clinique pour l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans une indication spécifique à la pédiatrie. Il existe toute une gamme dans les travaux de recherche clinique. Suivant la phase de développement du produit, on

distingue plusieurs étapes à l'issue desquelles, à chaque fois, l'expérimentation peut être arrêtée :

- les études de phase I correspondent théoriquement aux premiers essais sur un petit nombre de volontaires, le plus souvent sains. Ils doivent permettre de fixer le seuil de tolérance du produit et de savoir si le traitement est dangereux (essais de toxicité). Chez l'enfant, les essais de phase I ne concernent jamais des volontaires sains. Ils ne sont réalisés qu'en oncologie chez des patients pour lesquels les traitements habituellement efficaces ont échoué. De nouvelles molécules ayant déjà montré leur intérêt chez l'adulte sont alors utilisées. Il ne s'agit pas de traitements de première intention, mais de traitements appliqués à des enfants que l'on connaît depuis de nombreux mois, qui ont rechuté de leur maladie. Leurs parents ont conscience le plus souvent des risques encourus du fait de la maladie et de la nécessité de nouveaux traitements pour essayer de la contrôler.
- les essais de phase II ont pour but de préciser les conditions d'efficacité du produit (en particulier en termes de dose réponse). Ils précisent la pharmacocinétique d'une molécule (modalités d'absorption et métabolisme), sa pharmacodynamique et/ou son activité biologique. Ils sont généralement conduits sur des petites populations de malades. Ces essais sont particulièrement utiles chez l'enfant pour clairement identifier les posologies optimales en terme de rapport bénéfice/risque. En effet, il n'est

pas possible de se baser sur les posologies adultes pour identifier les posologies pédiatriques. Les posologies pédiatriques optimales peuvent varier d'une classe d'âge à l'autre.

- Les essais de phase III s'effectuent sur des populations de malades plus larges (de plusieurs dizaines à plusieurs milliers). Ils permettent de mesurer l'efficacité réelle du produit et ses complications éventuelles. Ce stade consiste à comparer les résultats du groupe qui bénéficie du nouveau produit aux résultats d'un groupe témoin qui reçoit le traitement habituel de référence ou un produit placebo. Ces études ne sont pas systématiquement réalisées chez l'enfant si l'intérêt du médicament a déjà été montré chez l'adulte dans la même indication.
- Les essais de phase IV interviennent après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils doivent permettre d'apprécier, à grande échelle, les effets secondaires du médicament. Leurs objectifs sont la pharmacovigilance et la définition exacte des modalités de prescription. Ils sont difficiles à réaliser car ils nécessitent des moyens importants mais sont particulièrement utiles en pédiatrie pour identifier les effets indésirables à long terme des médicaments utilisés chez l'enfant.

En effet, comme le disait Claude Bernard, « *l'enfant n'est pas un adulte en miniature* » : il a des caractéristiques physiologiques, psychologiques et biologiques qui lui sont propres et qui changent à l'intérieur même de la période de l'enfance. Il suscite des préoccupations particulières, ne serait-ce

que les effets à long terme des traitements auxquels il est soumis ou le souci de mieux connaître, dans un but préventif, éducatif et curatif, son développement neurologique et cognitif ainsi que tous les phénomènes liés à la croissance et à l'apprentissage. L'enfant a des problèmes qui lui sont propres : prématurité éventuelle, période de la naissance, croissance, puberté et des pathologies spécifiques, celles liées par exemple aux maladies génétiques. Jusque dans les années 90, l'absence de recherche sur les enfants a créé d'importantes lacunes thérapeutiques. On est rapidement arrivé à la conclusion que priver une population entière de toute ressource thérapeutique constituait une forme d'injustice, une « perte de chance ». Ce type de réflexion a eu lieu dans un des séminaires réalisés en 1997 au Laboratoire d'Éthique Médicale de l'Université Paris-5. L'objet de la discussion était la recherche pédiatrique régulée par la loi Huriet-Sérusclat (20). Il a été dit que 60% des contre-indications pédiatriques dans les RCP (résumé des caractéristiques des produits pharmacologiques) ne s'appuyaient sur aucune base scientifique. Il a été signalé également que l'absence de validation et le peu de publications internationales « *conduisaient les thérapeutes à prescrire en fonction de leur expérience propre* ». Utiliser chez l'enfant des médicaments non correctement évalués constitue une perte de chance pour celui-ci. Ainsi, en l'absence d'évaluation spécifique des médicaments chez l'enfant, le médecin qui doit soigner un enfant malade va en effet avoir pour alternative :

- soit de ne pas utiliser chez l'enfant les médicaments qui ont montré leur intérêt chez l'adulte et ainsi de ne pas faire bénéficier les enfants des progrès scientifiques
- soit d'utiliser de manière « sauvage » de nouvelles molécules sans qu'elles soient correctement évaluées avec les risques inhérents à cette attitude comme le montre l'exemple historique du chloramphénicol.

Désormais, la nécessité d'évaluation des médicaments est reconnue. Les essais cliniques pédiatriques ne représentent que 11% du total des essais menés en France pour une population de moins de 18 ans qui regroupe 22% de la population. Sur un total de 2081 essais cliniques, 222 ont été menés en 2002 chez les mineurs (126 essais de produits et de dispositifs médicaux, 96 essais cognitifs). En dix ans, le nombre des recherches cliniques chez l'enfant en France a augmenté de 7% pour les essais de médicaments, et a été multiplié par plus de 6 pour les essais cognitifs, alors même que le nombre total des essais cliniques chez l'adulte régressait. La proportion d'essais promus par l'industrie pharmaceutique est de 76 % pour les essais de médicaments (21).

Récemment, le 10 mars 2006, le rapport de Françoise Grossetête en vue de l'adoption du règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, a été adopté par le Conseil d'Etat : « *Grâce à ce règlement, des médicaments spécifiques à destination des enfants vont enfin pouvoir être mis à leur disposition. (...) C'est pour cela que les enfants*

*ont besoin d'une forme pharmaceutique différente de celle destinée à l'adulte, non seulement pour qu'elle soit mieux tolérée, mais également pour qu'elle soit davantage efficace. Aussi, nous devons faire en sorte que ce texte communautaire puisse être appliqué dans les meilleurs délais. Par la mise en place de ce texte communautaire, l'Union européenne se dotera de moyens efficaces pour aider au développement de médicaments pédiatriques, et palier cette carence importante au niveau de la santé publique que nous connaissons encore aujourd'hui. Ainsi, nos enfants ne dépendront plus du bon vouloir de la recherche américaine ou asiatique » (22).*

– Les enfants bénéficient par rapport aux adultes de protections supplémentaires. Dans la loi Huriet-Sérusclat, il était établi que les mineurs ne pouvaient être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on pouvait en attendre un bénéfice individuel direct pour leur santé. Il convenait de considérer qu'une recherche était « à bénéfice individuel direct » quand on pouvait en attendre un bénéfice immédiat pour une partie au moins des personnes concernées. A l'inverse, une recherche était « sans bénéfice individuel direct » quand aucun participant ne pouvait espérer en bénéficier directement. Les recherches sans bénéfice individuel direct sur un mineur étaient soumises à trois conditions strictes, qui devaient être cumulativement réunies :

– La recherche ne devait présenter aucun risque sérieux prévisible pour la santé du mineur

- Elle devait être utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap
- Elle ne devait pas pouvoir être réalisée autrement.

Dans la nouvelle version de loi sur la recherche clinique n° 2004-806 du 9 août 2004 (23), le texte est ainsi modifié (Art. L. 1121-7):

*« Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :*

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ; [rapport proportionné bénéfice/risque]*
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. [Principe de non discrimination + risque minimal] »*

Nous allons maintenant aborder le sujet du consentement qui a été artificiellement séparé des parties précédentes pour un souci de clarté.

### III. LE CONSENTEMENT ECLAIRE A LA CROISEE DES CHEMINS ETHIQUES, CLINIQUES ET JURIDIQUES

Définition : L'étymologie primitive de consentir, *cum* (co) *sentire* (sentir), pris au sens « d'être d'un même sentiment », de co-sentir, illustre très bien la composante incontournable de l'harmonisation affective de cet échange.

#### III.1. Approche juridique

En France, comme nous l'avons vu précédemment, la recherche est encadrée par la loi Huriot-Serusclat, « relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ».

Elle stipule: « *Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1* »:

- libre : « *droit de refuser de participer à une recherche et droit de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité* ».
- éclairé : information donnée.

Ce consentement doit donc être vérifiable. Il est "*donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers*".

La possibilité de consentement et sa qualité sont soumises à trois conditions :

- le consentement doit être le fait d'une personne capable au sens juridique.

- le caractère volontaire du consentement. Le consentement doit être libre de toute contrainte extérieure.

- le patient doit être informé au cours d'un entretien individuel. Il doit avoir compris l'information que le médecin lui a donnée.

Concernant cette information (L. 1122-1), elle doit être la plus complète possible et accessible dans un langage simple et direct pour la présentation orale (niveau technique, degré de détail, formulation, selon les capacités de chaque personne et les circonstances) et le résumé écrit. Dans tous les cas, le médecin doit lui indiquer qu'elle pourra poser des questions complémentaires. Le médecin doit donner le titre et l'indication qu'il s'agit d'un projet de recherche, ainsi que faire connaître au patient le droit de refuser et/ou de se retirer n'importe quand, sans subir quelque conséquence négative que ce soit. L'information doit être délivrée « *au cours d'un entretien individuel* ».

- Information orale :

Cette information complète est décrite ci-dessous (23) :

- L'objectif qui fonde la légitimité de la recherche ; la méthodologie c'est-à-dire la démarche adoptée pour atteindre l'objectif, ainsi que le déroulement et le contenu des opérations. Cette description peut éventuellement être résumée, mais doit demeurer loyale (par exemple : existence d'un simple

ou double insu ; comment sont constitués les groupes –tirage au sort, etc– ; en quoi consiste le traitement de comparaison ou de référence); la durée de la recherche

- Les bénéfices attendus, les contraintes [éventuelles obligations ou restrictions imposées (consultations, déplacements, prélèvements, régime...), et les désagréments (douleur passagère, nausées...)] qui, sans entraîner un risque pour la santé, peuvent provoquer un inconfort plus ou moins sensible] et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- L'avis du comité mentionné à l'article L.1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L.1123-12. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé.

Les éléments qui suivent ont été ajoutés à la version initiale de la loi :

- Les éventuelles alternatives médicales : s'il existe, à côté du traitement expérimenté, un ou plusieurs traitements déjà connus, l'information donnée doit en exposer également les possibilités et les limites.
- Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ; Il faut indiquer également au patient que s'il se retire de la recherche avant le terme connu, il continuera à bénéficier des meilleurs soins possibles.

- Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121-16.
- A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

Le refus de l'information par le patient est reconnu, mais uniquement dans le cadre des soins. La loi stipule ainsi que « *la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée* » (Code de la santé publique, art. L. 1111-1).

- Information écrite :

Il est conseillé de rédiger deux lettres d'information et formulaires de consentement distincts (représentant et mineur). La lettre d'information et le formulaire de consentement destinés au mineur doivent être signés par le représentant légal (parents, tuteur). La lettre d'information doit comporter les éléments décrits précédemment.

Le formulaire de consentement comprend les éléments suivants : l'information du patient de sa participation à une recherche, son accord écrit, sa signature, le rappel des droits et de la confidentialité des données et la possibilité de révoquer son consentement à tout moment. Pour le promoteur, le document écrit remis au patient a essentiellement un caractère médico-légal : il vise à le protéger juridiquement et à satisfaire aux exigences de l'assurance qualité.

C'est la raison pour laquelle ces documents ont un caractère très technique et insistent sur les risques, parfois développés « à l'américaine ». D'une façon générale, la note remise aux parents et qui accompagne le formulaire de consentement n'est pas écrite dans une optique de communication et n'a jamais été revue par des groupes de patients (MIRE). L'initiative de la ligue contre le cancer qui consiste à soumettre à des Comités de patients les documents écrits, est une réaction intéressante et prometteuse : les documents écrits doivent être faits pour le patient et pas en premier lieu pour « couvrir » les opérateurs.

L'information du patient pour le juriste s'analyse en une obligation. Cette obligation a pour fondement l'exigence du respect d'un principe, de valeur constitutionnelle, principe de la garantie de la sauvegarde de la dignité de la personne humaine. D'une part, le non-respect de cette obligation peut être considéré comme une atteinte grave aux droits du malade. D'autre part, en cas de mise en cause de la responsabilité civile personnelle du médecin, le juge appréciera l'existence et la qualité de l'information donnée au patient afin de s'assurer de son consentement éclairé à l'acte médical. La définition de ce devoir d'information du médecin résulte de l'article 35 du décret du 6 septembre 1995, portant **Code de déontologie médicale** qui énonce : « *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les*

*soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension.»*

L'information doit être intelligible. L'Ordre des médecins dans son commentaire de l'article 35 cité ci-dessus insiste sur ce point : *« Il faut s'assurer que le patient saisit ce qu'on lui explique, lui poser des questions complémentaires, lui proposer de répéter ce qu'il a compris pour vérifier que c'est le cas. »* L'information médicale est l'affirmation d'un devoir médical. Elle ne constitue pas seulement une obligation juridique, mais, avant toute chose, un devoir éthique et d'humanisme du médecin. Elle est une condition d'une relation satisfaisante entre le soignant et le soigné, un élément indispensable aux soins de qualité ; plus généralement, elle fait partie du soin lui-même, qui ne peut être réduit à la mise en œuvre de techniques.

Le « **Comité consultatif national d'éthique** pour les sciences de la vie et de la santé » (CCNE) se prononce dans son Avis 058 :

*« L'emploi du terme "consentement" présuppose que le médecin, dépositaire d'un savoir technique, a l'initiative de proposer une ou des solutions au problème posé par le patient; le patient accepte ou refuse, il ne propose pas. Cette impression d'inégalité entre celui qui sait et celui qui ne sait pas est corrigée par la notion que le patient "participe" à la décision, voire que le patient est ultimement l'auteur du "choix éclairé" et celui qui, par son consentement à l'acte proposé, confère au médecin un droit d'intervention que le médecin ne peut pas s'arroger lui-même. »*

### III.2. Approche clinique

Le concept d'information et de consentement éclairé s'est progressivement imposé au cours des dernières années, il est hautement symbolique du changement qu'ont subi en quelques décennies les rapports du médecin et du patient. Ceux-ci pouvaient se résumer au milieu du siècle dernier par la formule d'un président de l'Ordre de l'époque : *une confiance* (le patient) rencontrant *une conscience* (le médecin). Ce qui impliquait une soumission du patient, présumé incapable de juger par lui-même, à la décision du médecin, détenteur de la connaissance et supposé en faire le meilleur usage dans l'intérêt du soigné. On observe plusieurs facteurs qui ont modifié cette relation médecin-patient. Tout d'abord, l'évolution de la société. La connaissance du domaine de la santé permise par une élévation du niveau de formation scolaire a été servie par la place toujours croissante qu'ont réservée les médias aux sujets de santé. Le patient d'aujourd'hui, manipulant l'Internet, peut accéder pratiquement aux mêmes sources d'informations que le médecin. Cette augmentation du niveau des connaissances a naturellement entraîné le désir du malade de comprendre la nature de ses troubles, leur mécanisme et surtout les moyens d'y remédier. Mais par ailleurs, au plan de la citoyenneté, la dynamique démocratique a entraîné un autre changement d'état d'esprit. « *L'homodemocraticus, souverain, tend à n'accepter aucune autorité extérieure, y compris celle qu'il aurait déléguée librement. Il refuse l'idée*

*même de hiérarchie. Il tend à juger que toute distinction est discriminatoire, que toute compétence est illégitime, parce qu'elles lui semblent contraires à l'égalité»* (24). C'est aussi l'évolution de la justice. Celle-ci a progressivement sorti la relation médecin-patient d'une situation spécifique pour la faire entrer dans le cadre général d'une liaison contractuelle. Comme tout contrat n'a de valeur que si les deux contractants disposent des mêmes informations, le juge a fait de l'information du patient une obligation.

Il y a cinquante ans, les médecins n'hésitaient pas à imposer aux malades, parfois sans explication, ce qu'ils jugeaient être bon pour eux, et cette attitude était socialement acceptée. Aujourd'hui, le souci d'informer les patients, et d'obtenir leur adhésion aux actes de soin ou de recherche qu'on leur propose, est devenu la norme.

### **III.3. Approche éthique**

Dans le cas de l'expérimentation sur les êtres humains, on se trouve devant la collision de deux principes : d'une part l'idée d'utilité, le plus souvent invoquée, d'autre part l'interdiction d'utiliser la personne humaine comme un simple moyen. Le consentement rétablit en un sens le rôle du sujet, à qui on fait appel en tant que personne.

Cette obligation de consentir est fondée sur le principe philosophique d'autonomie du patient. Le principe d'autonomie se définit comme la liberté, pour chacun, de juger de son propre bien. Décider de son bien est

l'expression de la volonté de chaque agent moral. Chaque personne, parce que être de raison et de liberté, est seule responsable de son action. Mais le sujet peut-il accepter de n'être traité que comme une chose, ce qui le ravale au rang de moyen et réintroduit l'utilitarisme ? Le patient a la possibilité d'exercer son jugement et d'évaluer si le traitement proposé est acceptable, compte tenu de sa spécificité individuelle.

Dans la philosophie continentale, et française en particulier, le concept d'autonomie vient de Rousseau sur le plan politique dans le Contrat social de 1762 (25) et de Kant sur le plan moral, dans les Fondements de la métaphysique des mœurs, de 1785 (26). L'autonomie est la faculté de se donner à soi-même la loi de son action, sans la recevoir d'un autre. Le citoyen autonome de Rousseau ou le sujet moral de Kant ne peuvent se penser –dans l'exercice de leur autonomie– que comme des agents rationnels voulant l'universel pour une humanité supposée homogène. L'exercice de la liberté consiste à poser et à respecter des devoirs universels envers les autres et envers soi-même, comme membres de l'humanité. Dans la pensée anglo-saxonne, le fondement de l'autonomie n'est pas la philosophie des Lumières mais une conception beaucoup plus ancienne et individualiste de la liberté comme indépendance négociée. L'autonomie du sujet se conçoit comme la liberté individuelle d'avoir des préférences singulières. Les conditions de réalisation de celles-ci se gèrent par la négociation avec les autres individus, qui ont, eux aussi, leurs préférences, sans qu'une extériorité souveraine ne

conçoive, ni n'impose une unique vision du bien commun. Le bien commun n'est que le résultat momentané d'ajustements successifs. En France, l'autonomie des citoyens culmine dans l'exercice de leur pouvoir législatif, affirmation collective de principes universels intemporels ; aux Etats-Unis, elle culmine dans l'exercice, par chacun, de son pouvoir contractuel, dans la négociation particulière au cas par cas (27).

La condition de ce jugement est le partage de l'information médicale. Une information exacte du sujet sur les risques et les bénéfices permet à celui-ci de s'approprier comme fin personnelle un des buts de l'expérience et de ne plus être traité comme simple moyen. C'est ici que la procédure de consentement prend son importance puisqu'elle rend possible l'exercice de cette capacité de juger du patient. La procédure de consentement s'ouvre donc sur la possibilité d'une alliance thérapeutique entre le médecin et le patient. Ce dialogue permet alors l'échange mutuel d'information, l'instauration de la confiance et la négociation vers une finalité thérapeutique commune.

D'après la Déclaration de Barcelone (28), l'autonomie ne doit pas être interprétée dans le seul sens libéral de permission donnée aux traitements et ou aux expérimentations. Cinq aspects de l'autonomie doivent être pris en considération.

- 1) La capacité de créer des idées et d'avoir des buts
- 2) La capacité d'une intuition morale, ou la capacité d'avoir un sens de la vie privée

3) La capacité de réfléchir et d'agir sans coercition

4) La capacité d'une responsabilité personnelle et envers les autres (implication politique)

5) La capacité d'un consentement éclairé

Une majeure partie de la littérature bioéthique nord-américaine est construite sur le système de principes (autonomie ; bienfaisance ; justice), leur distinction, leurs oppositions, leur nécessaire mais difficile ou impossible conciliation, leur hiérarchisation ou subordination, en particulier l'ouvrage de T. Beauchamp et J Childress (29). Dans cet ouvrage, qui a été réédité plusieurs fois et qui est lié à l'institutionnalisation de la bioéthique, les auteurs analysent les enjeux éthiques présents dans la pratique médicale à partir de quatre grands principes:

– Principe de bienfaisance : *« un groupe de normes morales exprimant l'obligation de procurer des bienfaits au malade en trouvant la juste mesure entre les risques et les bénéfices d'une action médicale »*

– Principe de non malfaisance : *« le principe de non malfaisance est un groupe de normes morales exprimant l'obligation de ne pas nuire au sujet de recherche ou au malade »*

– Principe d'autonomie : la personne doit consentir librement à tout acte de diagnostic soin ou recherche *« le principe du respect de l'autonomie de l'individu est un groupe de normes morales exprimant l'obligation de respecter les valeurs du sujet de recherche ou du malade »*

- Principe de justice : « *le principe de justice est un groupe de normes morales exprimant l'obligation de répartir de manière équitable les ressources médicales de même que les bienfaits et les risques d'une conduite médicale* »

## IV. LES SPECIFICITES PEDIATRIQUES DU CONSENTEMENT

### IV.1. Intérêt de l'enfant

#### IV1.1. Historique

L'intérêt à l'égard de l'enfant s'est façonné au cours des derniers siècles au gré des valeurs mises en avant par les classes dirigeantes; il s'est nourri des courants philosophiques, de l'évolution sociopolitique et du développement scientifique. Pour les historiens, l'enfant se retrouve tout naturellement au coeur de l'histoire de l'éducation, de celle de la famille et de la maternité; il apparaît plus discrètement au sein de l'histoire sur le corps, espèce envisagée sous l'angle de sa reproduction, de sa croissance et du maintien de son économie. Pourtant l'avènement de la pédiatrie tient une place déterminante dans l'histoire de l'enfant et cette histoire demeure dans l'ombre même si les sciences biologiques ont, en partie du moins, réglé son développement. La mise en place des conditions intellectuelles nécessaires à l'émergence de la pédiatrie est à rechercher du côté de l'histoire culturelle qui voit naître le sentiment de l'enfance. Ce sentiment s'inscrit dans la pensée conceptuelle de l'enfant qui se développe et s'exprime dans l'importance que la société lui accorde. Philippe Ariès (30), qui fait naître l'enfant comme sujet d'histoire,

constate l'indifférence que lui témoignait la société et tente de saisir un sentiment nouveau à son égard, qui correspond à une conscience de la particularité enfantine. L'indifférence daterait d'avant l'époque classique car au cours du XVIIe siècle, l'enfance aurait été conçue comme un âge ayant ses caractères propres, alors qu'un nouveau sentiment familial s'organisait autour des enfants et de leur éducation. Ariès conclut à la découverte progressive de l'enfance au sein de l'aristocratie et de la bourgeoisie au cours du XVIe et du XVIIe siècle, alors qu'elle aurait été plus tardive dans la société rurale. De son côté, Mercier (31) date du dernier quart du XVIIe siècle, la multiplication des ouvrages relatifs aux enfants. Pour lui, ce redoublement d'intérêt serait attribuable au développement de la démographie qui met en lumière la mortalité infantile devant laquelle surgit l'inquiétude des hommes politiques qui songent à ses conséquences sur l'avenir des grandes nations. Une campagne d'éducation du public est entreprise dès la fin du XVIIe siècle à peu près simultanément dans tous les pays d'Europe, avec l'aide du clergé et des médecins (32). Un tournant dans cette campagne est observé vers 1760, au moment où Louis XV engage les médecins à développer des ouvrages sur les causes des maladies des enfants, les moyens de les prévenir et les méthodes les plus efficaces de les guérir. De nouvelles théories médicales font alors leur apparition (33) et les écoles de médecine ont des chaires de maladies des femmes et des enfants. D'après Foucault (34), la formation de ce concept de l'enfance, coïncide avec la professionnalisation du médecin qui s'est faite sur

fond d'une politique de santé, entre les années 1720 et 1800 et dont l'élément central est la famille.

La place de l'enfant au sein de la société a évolué tout au long du 20ème siècle, et ce, à tous les niveaux de sa vie sociale. Les premières mesures prises en faveur de la protection de l'enfance débutent avec la Révolution française, mais demeurent très précaires. Il faudra attendre 1936 pour que la scolarité soit obligatoire pour tous les enfants jusqu'à l'âge de 14 ans, et 1973 pour que la conférence internationale du travail adopte la convention qui fixe l'âge du travail à 15 ans révolus. Elle entrera en vigueur en France en 1976. Aujourd'hui, l'école est obligatoire jusqu'à l'âge de 16 ans. Vers la fin des années 1960, les principes d'éducation opèrent également une profonde mutation ; la démocratisation de la contraception et la régulation des naissances orientent les familles vers des fratries plus réduites, au sein desquelles les enfants prennent une importance accrue au regard de leurs parents. Le bien-être matériel et affectif de l'enfant devient au centre des préoccupations.

Dans le système de soins, la place de l'enfant évolue également, même si cette évolution est plus récente. La prise en charge de la douleur chez l'enfant commence depuis peu seulement à se développer ; mais beaucoup d'efforts restent à faire pour respecter la charte de l'enfant hospitalisé. De toute évidence, le statut de l'enfant évolue grâce à une volonté de protéger les mineurs des abus, souffrances et injustices que leur fragilité ne manque pas

d'attirer. L'évolution des mœurs des sociétés occidentales va aussi dans le sens d'un intérêt grandissant pour l'enfant. Celui-ci symbolise en effet la jeunesse, l'insouciance, la santé, autant de caractéristiques de l'être humain qu'une société centrée sur la maîtrise de soi, l'immortalité et l'image promeut. Mais si cette évolution est légitime dans son désir de protection, est-elle appropriée dès lors qu'elle cherche à mettre en œuvre l'exigence d'un consentement du mineur pour certaines décisions le concernant ? Quelle est la position de la loi face aux décisions concernant le mineur dans les soins médicaux qui lui sont dus ? Comment la question du consentement du mineur est-elle traitée ? La loi prend-elle en compte la difficulté de déterminer le degré de compréhension et la faculté de décision d'un enfant lorsqu'elle requiert son consentement ?

#### IV.1.2. Textes juridiques

La promotion récente des droits de l'enfant, dans tous les domaines de la vie collective, vise à favoriser autant que possible la faculté du mineur à agir et à décider en personne autonome, en tenant compte de son âge et de sa maturité. Cette attention portée à l'autodétermination du mineur s'oppose au droit ancien pour lequel l'enfant était la propriété du chef de famille et entièrement soumis à la puissance paternelle. Elle s'impose en matière médicale plus qu'en tout autre domaine : sauf impossibilité matérielle interdisant le dialogue, il apparaîtrait choquant qu'un enfant ou un adolescent

puisse être examiné ou soigné unilatéralement, sans explications ni prise en compte de son point de vue, en vertu de la seule décision de ses parents prise sur avis médical.

Depuis la parution de la **Convention internationale des droits de l'enfant** (35) en 1989, dite Convention de New York, le droit à l'expression et à la décision de l'enfant est reconnu. Cette Convention affirme que l'enfant est une personne et que les droits qui sont proclamés lui sont reconnus pour lui-même et non contre ses parents ; elle modifie totalement le rapport que l'on peut avoir à l'enfant, lequel n'est désormais plus considéré comme un seul être familial mais également un être scolaire, social, civil, ayant le droit d'agir par lui-même et de participer.

L'article 3 de cette convention indique :

- Dans toutes les décisions qui concernent les enfants, qu'elles soient le fait des institutions publiques ou privées de protection sociale, des tribunaux, des autorités administratives ou des organes législatifs, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale.
- Les Etats parties s'engagent à assurer à l'enfant la protection et les soins nécessaires à son bien-être, compte tenu des droits et des devoirs de ses parents, de ses tuteurs ou des autres personnes légalement responsables de lui, et ils prennent à cette fin toutes les mesures législatives et administratives appropriées.

L'article 12 de cette convention indique que « *tout enfant capable de discernement a le droit d'exprimer librement son opinion sur toute question l'intéressant, les opinions de l'enfant étant dûment prises en considération à l'égard de son âge et de son degré de maturité* ».

Plus récemment, l'intérêt supérieur de l'enfant apparaît dans la **Charte des droits fondamentaux de l'union européenne** (36) dans son Article 24:

- Les enfants ont droit à la protection et aux soins nécessaires à leur bien-être.
- Dans tous les actes relatifs aux enfants, qu'ils soient accomplis par des autorités publiques ou des institutions privées, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale.
- Tout enfant a le droit d'entretenir régulièrement des relations personnelles et des contacts directs avec ses deux parents, sauf si cela est contraire à son intérêt.

Bien entendu les parents n'en conservent pas moins la prérogative de prendre dans l'intérêt du mineur, les décisions principales qui le concernent : ce sont ce droit et ce devoir qui fondent l'autorité parentale. La décision de traiter médicalement un enfant revient à celui ou ceux qui exercent l'autorité parentale.

L'article 371-1 du Code civil est ainsi rédigé : « *L'autorité parentale a pour fondement et finalité l'intérêt de l'enfant. Elle appartient aux père et mère jusqu'à la majorité ou l'émancipation de l'enfant pour le protéger dans sa sécurité, sa santé et sa moralité, pour assurer son éducation et permettre son développement, dans le respect dû à sa personne. Les parents associent l'enfant aux décisions qui le concernent, selon son âge et son degré de maturité.* » Mais le mineur relève pour ses soins d'une préoccupation double : en qualité de patient, il doit bénéficier des droits généraux du malade, fondés sur le respect de la personne par les professionnels hospitaliers et qui s'appliquent d'ailleurs à tous les âges de la vie ; en qualité de mineur, il doit pouvoir être protégé de tout abus d'autorité parentale, qui se manifesterait par des décisions non conformes à ses intérêts légitimes.

## IV.2. Approche juridique du consentement dans la recherche biomédicale pédiatrique

### IV.2.1. Textes français

Pour le consentement à la recherche, l'enfant, comme l'adolescent, est au regard du droit français un incapable, et à ce titre n'a ni droit qu'il puisse exercer seul ni devoir : tout au plus bénéficie-t-il d'une protection. L'acte de consentir suppose une double compétence (ou aptitude ou capacité) : il faut pouvoir comprendre (clarté de l'entendement ou l'intellect), et pouvoir se déterminer librement (autonomie de la volonté). Sont tenues pour inaptes à

donner un consentement de bonne qualité les personnes dont la capacité de compréhension est faible ou troublée (ex. sujets confus et obnubilés) et celles dont la liberté de choix n'est pas entière (ex. asiles, prisons). La catégorie des « incapables » est une catégorie juridique regroupant les mineurs (enfants au-dessous de 18 ans) et les majeurs protégés (tutelle, curatelle). On peut appartenir à cette catégorie et pourtant être apte à donner un consentement de qualité satisfaisante sur le plan éthique (ex. adolescent avant sa majorité). L'incapacité juridique du mineur, établie pour le protéger et l'assister ne peut constituer des prétextes pour l'écarter par principe des décisions à prendre.

Dans le cas de la pédiatrie, le colloque singulier du soignant et du patient n'est pas véritablement dual, mais est élargi, sauf exception, aux parents considérés comme les interlocuteurs privilégiés. Il a donc fallu adapter le principe du consentement éclairé mentionné ci-dessus à la possibilité de réaliser des expérimentations chez l'enfant (âgé de 0 à 18 ans).

Le consentement peut être donné par les parents ou le tuteur légal de l'enfant. Ceci apparaît dans différents textes :

– Code de déontologie (article 42):

*« Un médecin appelé à donner des soins à un mineur ou à un majeur protégé doit s'efforcer de prévenir ses parents, ou son représentant légal, et d'obtenir leur consentement. (...) Si l'avis de l'intéressé peut être recueilli, le médecin doit en tenir compte dans toute la mesure du possible ».* L'article 43 du code de déontologie précise:

*« Le médecin doit être le défenseur de l'enfant lorsqu'il estime que l'intérêt de sa santé est mal compris et mal préservé par son entourage ».*

– Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique  
(Art. L. 1122-2) :

*« Le consentement doit être donné par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. »*

*« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :*

*– la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;*

*– la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;*

*– l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.».* Si cette

possibilité est prévue dans un protocole, il conviendra de la justifier, les notices devront en tenir compte. Rien n'est prévu sur l'éventuel consentement différé de l'autre parent: les CPP apprécieront, cas par cas.

*« Ils (les enfants) sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale*

*est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.* » Le consentement du mineur n'est donc pas valide (celui du responsable légal est indispensable), mais sa révocation l'est. Le refus de participer est valide également.

- Le Conseil consultatif national d'éthique dans son avis 58, fait part d'une opinion de certains juristes qui s'interrogent sur la bizarrerie qu'il y a en France à admettre qu'un jeune de 15 ans est apte à prendre des décisions relatives à sa vie sexuelle (contraception), et incapable de faire lui-même ses choix de santé. Il proposent qu'au-delà de l'âge de 13 ans le consentement éclairé du mineur puisse être "recueilli et garanti" comme celui d'un adulte (37).

D'autres dispositions concernent dans notre droit de la santé, le consentement du mineur aux soins et actes médicaux. Sans être exhaustif, on évoquera en particulier les droits nouveaux récemment ouverts aux adolescents, de solliciter des soins confidentiels, c'est-à-dire hors le consentement d'un ou des titulaires de l'autorité parentale (Code de la santé publique, art. L. 1111-5). De même, les adolescentes peuvent demander une interruption volontaire de grossesse secrète, dont les parents seront donc tenus dans l'ignorance (Code de la santé publique, art. L. 2212-4). Dans les deux cas, la loi prévoit que le ou la mineur(e) désigne une personne adulte pour l'accompagner dans cette démarche. Le recueil spécifique du consentement de l'enfant mineur

n'est obligatoire que dans deux cas – et le refus de consentement du mineur fait obstacle à l'intervention :

-celui de l'IVG (article L.2212-7 CSP)

-celui du prélèvement de moelle osseuse au bénéfice d'un frère ou d'une sœur (L. 1231-3 CSP)

L'information à l'enfant relève de l'initiative du médecin et de celle de ses parents.

On notera que de nombreux textes dans le cadre des soins, sont venus faire du mineur hospitalisé, au cours des dernières années, un acteur naturel de ses soins et affirmer son droit personnel à être informé, autant que possible :

– la **charte de l'enfant hospitalisé** (38) qui prévoit que « *les enfants et leurs parents ont le droit de recevoir une information sur la maladie et les soins, adaptée à leur âge et à leur compréhension afin de participer aux décisions le concernant* » (art.4) et « *les établissements doivent veiller à ce que l'information médicale et sociale des patients soit assurée [...], les mineurs sont informés des actes et examens nécessaires à leur état de santé, en fonction de leur âge et de leurs facultés de compréhension, dans la mesure du possible et indépendamment de l'indispensable information de leurs représentants légaux* ». La spécificité de cette information de l'enfant n'est pas contradictoire à ce qu'elle s'effectue en étroite relation avec les

parents, dans un souci de cohérence avec ce qu'ils ont déjà pu dire à leur enfant.

- le **conseil national de l'Ordre des médecins** a précisé que le médecin doit informer l'enfant « *dès lors que ce dernier est capable, même partiellement, de comprendre l'information le concernant* » et « *cette information est d'autant plus importante chez les adolescents qu'ils sont capables de participer au colloque malade-médecin. C'est en particulier le cas des mineurs proches de la majorité (âgés de plus de 15 ans)* » (39)
- l'**article L. 1111-1 du Code de la santé publique** (40). Il affirme explicitement que l'information médicale est un droit de la personne et qu'elle constitue une obligation pour tout professionnel de santé dans son domaine de compétence.
- l'**article L. 1111-2 du Code de la santé publique** (40) prévoit que « *les patients mineurs ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée [...] à leur degré de maturité [...]* »

Pour la recherche biomédicale, on retrouve dans le Code de la Santé Publique du 9 Août 2004 Article L. 1122-2 que: « *Les mineurs non émancipés reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser*

*la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur* ». Le devoir d'information de la part des personnes chargées d'assister, de représenter le mineur est posé. Les notices destinées aux parents et à l'enfant doivent donc mentionner que cette information a eu lieu.

La loi n'ayant pas prévu d'âge minimum pour consulter l'enfant, il ne peut de ce fait être fixé à cet égard aucun seuil uniforme. Le consentement explicite du mineur n'est donc pas requis, même s'il est convenu qu'il a la possibilité de signer son consentement, s'il le souhaite, ce qui se produit parfois. Il ne possède donc en propre qu'une compétence négative : il n'a pas le droit de participer à un essai non autorisé par ses parents. Sa capacité juridique apparaît comme minorée en comparaison des droits qui lui sont donnés à partir de quinze ans en matière de contraception, d'interruption volontaire de grossesse et qui lui sont reconnus par la loi du 4 mars 2002 en matière de droit au secret et au consentement aux soins. Dans le cadre des recherches sur les mineurs, la loi requiert le consentement des deux parents. D'après une information fournie par l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), il s'agit d'une spécificité française : les autres pays n'exigent qu'une seule signature.

Ainsi nous pouvons voir que l'enfant tient un rôle dans le processus de consentement. Nous allons décrire certains textes qui certes, ont chacun une portée différente, mais qui décrivent la prise de conscience de la place de l'enfant.

#### IV.2.2. Textes européens

- 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: **Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine Oviedo, 4.IV.1997**  
(41)

« *Le mineur se prêtant à une recherche est informé de ses droits et des garanties prévues par la loi pour sa protection* » (art. 17 chapV) « *L'avis du mineur est pris en considération comme un facteur de plus en plus déterminant, en fonction de son âge et de son degré de maturité.* » (art. 6 chapII)

- **La Directive de 2001/20/CE** du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 (2) concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, dans son article 4:

« *Le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices ; le souhait explicite d'un mineur, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal* ». La compétence «

pédagogique » et pas seulement technique, médicale, du professionnel qui informe le mineur est requise; en conséquence, le protocole devra préciser la qualité de cet informateur et justifier sa compétence dans ce domaine. L'accompagnement du médecin par un psychologue peut être prévu.

La portée de cette directive est d'autant plus grande que le ministère de la Santé en France y voit une opportunité pour adapter la loi Huriet-Sérusclat dans son ensemble. Les principaux changements introduits par cette directive et les textes qui en sont la conséquence en France concernent deux aspects de la loi Huriet-Sérusclat : la protection des personnes et les modalités d'organisation des recherches. Cette directive fait disparaître la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct ». Le critère discriminant devient celui du rapport bénéfice/risques, défini de manière particulièrement stricte pour les enfants. La directive demande que « *le bénéfice direct soit plus grand que les risques* » et que soient minimisés « *la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau du développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés* ».

– L'Allemagne n'admet que les expériences avec bénéfice individuel direct comprises dans un sens très restrictif. Elle exige que le mineur soit en mesure de comprendre la nature, le bénéfice et la portée de l'expérimentation et de donner son accord par écrit.

- En Espagne, aucun essai ne peut être entrepris si la substance n'a pas été évaluée chez l'adulte.

La loi de santé publique française (23) (transposition de la directive en droit interne) dans son nouvel article L.1122-2 élargit l'obligation à toutes les personnes concernées par le consentement, au-delà même de l'investigateur, d'informer le mineur « *capable de discernement* ».

#### IV.2.3. Textes internationaux

Aux Etats-Unis, les IRB/IEC (Institutional review boards/independent ethic committees) ne peuvent agréer que des recherches comportant « *un risque minime, à moins qu'elles présentent un bénéfice direct pour le mineur ou qu'elles soient susceptibles d'aboutir à l'explication de pathologies très graves* ». La note de « guidance » E11 de la FDA de décembre 2000, qui régit tous les essais industriels, précise que les enfants suffisamment mûrs (selon les lois locales) doivent signer un consentement écrit. La FDA a mis en place un « pediatric ethics working group » qui émet des avis sur des sujets comme le volontariat chez les enfants ou les essais contre placebo.

Pour la **commission nationale américaine « pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale »** (1974-1978), dans le cas des enfants, les parents ne « *consentent* » pas à la place de l'enfant, ils « *autorisent* » la recherche ; l'« *assentiment* » (non-désaccord) de l'enfant est jugé indispensable à partir de l'âge de 7 ans, on ne peut passer outre au refus

de l'enfant que si un « *bénéfice vital* » est espéré de l'acte de recherche (rapport Belmont).

Les **directives internationales de l'OMS/CIOMS** (Council for International Organizations of Medical Sciences) pour la recherche biomédicale sur des sujets humains (1982, 1993, 2002) prennent en compte les problèmes posés par la conduite d'investigations scientifiques sur des populations vulnérables, surtout dans les pays en développement. D'après elles (42), avant d'entreprendre une recherche menée auprès d'enfants, l'investigateur doit s'assurer que :

- un parent au moins (ou titulaire de l'autorité parentale) a donné sa permission
- l'accord (assent) de l'enfant a été obtenu en fonction de ses capacités (âge variable selon les juridictions): “ *The willing cooperation of the child should be sought, after the child has been informed to the extent that the child's maturity and intelligence permit. The age at which a child becomes legally competent to give consent differs substantially from one jurisdiction to another; in some countries the "age of consent" established in their different provinces, states or other political subdivisions varies considerably. Often children who have not yet reached the legally established age of consent can understand the implications of informed consent and go through the necessary procedures; they can therefore knowingly agree to serve as research subjects. Such knowing agreement, sometimes referred to as assent, is*

*insufficient to permit participation in research unless it is supplemented by the permission of a parent, a legal guardian or other duly authorized representative.”*

– le refus de l’enfant de participer ou de continuer doit être respecté.

Un autre débat concerne l’importance que l’on doit accorder au refus de l’enfant lorsqu’il s’agit d’une recherche thérapeutique. Selon le CIOMS, le refus d’un enfant de participer à la recherche ne doit pas être nécessairement respecté lorsque, conformément au protocole d’expérience, l’enfant doit recevoir dans le cadre de la recherche un traitement pour lequel il n’existe aucune alternative médicalement acceptable.

Au Canada, la distinction se fait à partir de l’âge de 14 ans dans certains cas et selon les provinces. Pour les provinces qui n’ont pas de lois spécifiques sur le consentement des mineurs, le droit commun (common law) s’applique. Toutefois, plusieurs provinces ont édicté des lois sur le consentement des mineurs. Différentes interprétations des dispositions législatives concernant la capacité des mineurs sont possibles :

– Interprétation restrictive

Si nous appliquons les dispositions législatives de façon restrictive, l'article 158 du Code Civil Québécois indique : "*Hors les cas où il peut agir seul, le mineur est représenté par son tuteur pour l'exercice de ses droits civils.*"

Dans la common law (droit commun), il n'y a pas d'âge minimum auquel les personnes sont capables de consentir à un traitement médical, et pas d'âge

au-dessous duquel ils sont incapables de consentir. Le droit des adolescents à l'autodétermination se fonde sur leur capacité de comprendre et de juger l'information utile à la décision médicale, et sur leur capacité de consentir volontairement et librement.

– Interprétation libérale

Par analogie avec les dispositions législatives québécoises, lesquelles font référence aux actes qu'un mineur de plus de quatorze ans peut accomplir seul (possibilité de consentir ou de refuser de consentir à une expertise médicale ou psychologique en matière de protection de la jeunesse ; possibilité de consentir à des soins requis ou non par son état de santé), il est possible de prétendre que ce même mineur peut volontairement participer à des projets de recherche à caractère non-médical sans l'autorisation de ses parents.

### IV.3. Problématiques

L'oncologie pédiatrique concerne exclusivement des maladies potentiellement mortelles, rares, traitées à l'hôpital, dans des services spécialisés. La cancérologie pédiatrique est une discipline en pleine évolution, où la recherche est permanente pour augmenter le taux de guérison, tout en diminuant les complications liées à des traitements souvent agressifs et non dénués de risque en terme d'effet secondaire précoce ou tardif. Il n'y a pour aucune tumeur, de traitement pouvant être considéré comme traitement standard de référence, idéal, ne comportant aucun inconvénient et guérissant

tous les malades. La cancérologie pédiatrique est caractérisée par le petit nombre de malades qui ne représentent environ qu'un pour cent de l'ensemble des cancéreux (environ 3000 nouveaux cas par an en France), et par le fait qu'elle dispose de thérapeutiques très actives. Ces thérapeutiques nouvellement introduites dans les quinze à vingt dernières années ont permis de tripler la proportion de malades guéris qui est passée, de 25 à 75% environ. L'organisation d'études multicentriques a contribué à faire passer le taux de guérison d'enfants atteints de cancer d'un taux de 25-30% dans les années 70 à plus de 75% en l'an 2000. Ces progrès ont été essentiellement obtenus en utilisant mieux des produits qui étaient connus depuis plusieurs dizaines d'années. Ce qui dans d'autres disciplines est l'exception, la recherche est ici la règle générale dans le but d'améliorer la prise en charge des enfants et le recueil d'un consentement éclairé est donc très fréquent. En cas de cancers, les refus des parents sont rares (autour de 5%) (43).

Pour tous les parents dont les enfants ont été traités pour un cancer, la consultation d'annonce du diagnostic s'accompagne dans un bref délai d'informations sur la maladie, de descriptifs sur les traitements et leurs conséquences et enfin des signatures des différents formulaires dont celui du consentement éclairé. Lorsque l'on évoque avec eux ce premier contact avec la maladie cancéreuse, les familles emploient souvent des termes de destruction extrêmement forts comme « cataclysme » ou « raz de marée », marquant ainsi le désarroi dans lequel les plongent l'expression du diagnostic

et la mise en route des traitements. On demande la signature du consentement avant de commencer le traitement, et pratiquement comme condition au droit de commencer le traitement. On voit ici la confusion : ce n'est plus l'accord à une recherche qui est demandé, c'est l'accord à un traitement dangereux mais indispensable dans le cas d'une maladie mortelle.

La principale interrogation vient ici de l'application du modèle contractuel à une relation médecin/malade où le corps humain fait partie de la transaction. Les directives juridiques sont-elles toujours faciles à mettre en place dans la pratique médicale quotidienne ? Quels facteurs entrent en jeu dans ce processus de consentement ? Comment l'enfant comprend-il les informations qui lui sont données par ses parents et le médecin ? Comment les prend-il en compte pour donner son avis ? Quelles sont les caractéristiques de cette relation triangulaire ? L'application de la loi Huriet-Sérusclat en oncologie pédiatrique pose un certain nombre de difficultés dues au risque couru par l'enfant atteint de cancer, au caractère urgent et répété des propositions d'inclusion dans une recherche biomédicale et à la situation psychologique extrêmement difficile de son entourage. La loi requiert le consentement des deux parents. En situation urgente de démarrage rapide d'un traitement contre le cancer, l'alternative est simple : ou bien l'essai ne se fait pas, ou bien le consentement du deuxième parent est postérieur à son lancement, ce qui place l'investigateur dans une situation d'illégalité en cas de désaccord entre les parents. La recherche biomédicale exerce une fonction de transformation

de la relation médecin-malade en relation investigateur-sujet qui consiste en l'irruption d'un intérêt à l'acte qui n'est plus exclusivement l'intérêt du patient : l'intérêt de la science vient accompagner l'intérêt médical propre et immédiat de la personne qui se prête à un acte de recherche.

La question du consentement correspond à une situation qui est une relation spécifique, soumise à des contraintes propres et variables pour chacun des acteurs ; ce n'est pas une simple situation théorique, c'est une expérience réelle des existences, une situation « vivante » et non formelle. Par notre travail, nous avons voulu décrypter les éléments faisant l'originalité propre de cette situation, qui est aussi relation. Nous avons étudié la compréhension par les parents et enfants des informations obtenues lors de la demande de consentement et étudié les variables qui influençaient la compréhension. La première partie de ce travail a été réalisée de manière rétrospective pour des enfants atteints de pathologie tumorale ou infectés par le VIH ; la deuxième partie est une étude prospective pour des enfants atteints de leucémie.

## DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

## I. Article 1

### Parental consent in paediatric clinical research

H Chappuy<sup>1</sup>, F Doz<sup>2</sup>, S Blanche<sup>3</sup>, J-C Gentet<sup>4</sup>, G Pons<sup>5</sup> and J-M Tréluyer<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades Faculté de Médecine  
René Descartes, Paris, France

<sup>2</sup> Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

<sup>3</sup> Unité d'Immunologie-Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Faculté de Médecine  
René Descartes, Paris, France

<sup>4</sup> Oncologie Pédiatrique, Hôpital La Timone, Faculté de Médecine Aix Marseille, Marseille,  
France

<sup>5</sup> Pharmacologie clinique, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France

## I.1. Les objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de notre travail étaient :

- D'étudier la compréhension par les parents de l'information reçue lors du recueil du consentement
- De chercher les éléments qui pouvaient prédire une bonne compréhension

Les objectifs secondaires de notre travail étaient de recueillir:

- Les connaissances générales sur la recherche et les essais cliniques par les parents
- Le jugement par les parents de la qualité de l'information reçue
- Et ce qui les avait amenés à prendre la décision pour que leur enfant participe à un « protocole de recherche ».

## I. 2. La méthodologie de l'étude

Les enfants étaient traités pour un cancer ou une infection VIH dans les centres spécialisés parisiens et marseillais suivants : Institut Curie, Hôpital Necker-Enfants Malades et Hôpital La Timone.

Les parents avaient donné leur consentement pour un essai clinique de phase I/II, III ou IV relevant de la loi Huriet-Sérusclat. Ceux qui avaient refusé de donner leur consentement étaient également interrogés.

Nous ne rencontrions pas les parents dont l'enfant était décédé.

En accord avec les médecins qui participaient à notre étude, c'était le médecin qui avait vu les parents pour une demande de consentement, qui leur proposait de participer à notre recherche. Elle était présentée comme étant réalisée par « *une pédiatre qui effectue une étude auprès de parents à qui un protocole de recherche avait été proposé et qui avaient donné ou non leur consentement pour le traitement de leur enfant* ».

Après leur accord, les familles étaient vues à l'occasion de leur consultation prévue dans le cadre de leur suivi habituel, ou lors d'une hospitalisation. Ce choix était justifié pour ne pas ajouter de contraintes (temporelles et géographiques) aux parents. Nous leur rappelions les objectifs de notre recherche, que nous ne faisons pas partie de l'équipe médicale et que notre étude se réalisait sur plusieurs centres. Les parents étaient vus en entretien semi directif. Ces entretiens avaient lieu sur place, étaient enregistrés et retranscrits intégralement « mots pour mots ».

Les consignes pour les parents étaient les suivantes :

*« Je vous remercie d'avoir accepté de vous entretenir avec moi. Je m'intéresse aux parents qui ont donné leur consentement à un traitement pour leur enfant. C'est votre point de vue de parents qui m'intéresse. Je vous rappelle que cet entretien est absolument confidentiel et anonyme. Personne dans le service ne sera informé de ce que vous aurez dit ici et cela n'aura bien sûr aucune conséquence sur la prise en charge de votre enfant. Si vous êtes d'accord, je vais enregistrer notre conversation ce qui m'évitera de*

*prendre des notes, pour faciliter notre entretien. Je vais vous poser un certain nombre de questions, vous pouvez me répondre « je ne sais pas » ou ne pas répondre. Je m'intéresse aussi au point de vue de votre enfant. Si vous êtes d'accord, après notre entretien, j'aimerais le voir séparément. Je lui poserai les mêmes questions qu'à vous. »*

Les canevas d'entretien semi directifs (cf. annexe I) ont été réalisés en collaboration avec des psychologues, un parent d'ancien malade et les médecins investigateurs des différents centres impliqués dans cette étude. Pour construire cet entretien, nous nous sommes basés sur les textes de lois décrivant les éléments nécessaires au consentement valide (23, 2), sur le travail d'équipes nationales (44, 45) et internationales (46, 47). Les parents s'exprimaient librement, avec « leurs propres mots ».

Par la suite, ces entretiens étaient évalués par une grille de lecture préalablement établie qui a été réévaluée après la réalisation des vingt premiers entretiens.

Pour connaître ce que les parents avaient compris, nous leur posions les questions suivantes :

- « *Le traitement de votre enfant a-t-il été réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche ?* » (participation à un protocole de recherche)
- « *Si le consentement que vous avez signé était pour un protocole où deux traitements différents étaient possibles, savez-vous comment a été choisi*

*le traitement reçu par votre enfant ? Si oui, comment ?*» (principe de randomisation, s'il y a lieu)

– « *Quel était le but de ce protocole ?*» (But du protocole), « *Qu'est ce qui était prévu pour votre enfant dans le cadre de ce protocole?*»

(Déroulement du protocole) « *Quelle était la durée approximative qu'on vous avait décrit à l'époque à propos de la participation de votre enfant dans le protocole?*» (Durée de participation)

– « *Pouvez vous me décrire le ou les bénéfice(s) attendu(s) pour votre enfant dans le cadre de ce protocole?*» (Bénéfice individuel), « *Pouvez-vous me décrire le ou les bénéfice(s) possible(s) pour d'autres enfants, dans le cadre de ce protocole?*» (Bénéfice collectif), « *Quels étaient les risques possibles pour votre enfant dans le cadre de ce protocole?*» (Risques)

– « *Pouviez vous changer d'avis une fois que l'étude avait commencé ?*» (Liberté de se retirer du projet à n'importe quel moment sans que la qualité des soins soit altérée)

– « *Si vous n'aviez pas été d'accord pour que votre enfant participe au protocole, quels soins aurait il reçus ?*» (Alternative)

– « *La participation de votre enfant dans le protocole était elle volontaire ?*» (Volontariat)

Afin de pouvoir dire si les parents avaient compris ces éléments, nous nous sommes référés aux protocoles et plus particulièrement au contenu des notices d'information des différents protocoles. Nous avons utilisé un score de compréhension qui incluait 9 items : le but du protocole, le déroulement du protocole, la durée de participation, le(s) bénéfice(s) individuel(s), le(s) bénéfice(s) collectif(s), les risques, la liberté de se retirer du protocole, l'alternative (éventuelle) et le volontariat. Ainsi la valeur du score était comprise entre 0 et 9 (0=aucun critère compris ; 9=tous les critères compris).

Pour chercher les éléments qui pouvaient prédire une bonne compréhension nous avons recueilli:

- Ceux qui sont d'ordre médical: la pathologie (cancer ou VIH), le type d'essai (thérapeutique et non thérapeutique, randomisation ou non), le contexte dans lequel l'essai a été proposé (à distance ou au moment de l'annonce du diagnostic soit inférieur à 7 jours), le délai entre l'entretien semi directif et la proposition d'inclusion.
- Ceux qui sont d'ordre parental: le jugement de l'information reçue, le « vécu » de la décision, la balance décisionnelle (médecin/parents, enfant), la participation de l'enfant à la décision.
- Ceux qui sont d'ordre démographique : l'âge de l'enfant, l'origine géographique, la langue maternelle parlée à la maison.

Pour recueillir les connaissances générales des parents sur la recherche et les essais cliniques, nous leur demandions: « *Que pensez-vous de la participation des enfants à la recherche biomédicale?* », « *Connaissez vous la législation sur les essais cliniques ?* »

Pour connaître le jugement de l'information reçue par les parents, nous leur demandions : « *Pensez vous que le protocole vous a été correctement expliqué lors de la demande de consentement ?* », « *Pensez vous que l'information donnée à votre enfant était correcte ?* », « *Faut-il un document spécialement conçu pour votre enfant, dans un langage approprié, qui lui explique comme à vous le protocole ?* ».

Pour approcher les raisons pour lesquelles les parents avaient donné leur consentement, nous leur posions les questions suivantes :

- « *Comment avez-vous vécu la décision que vous avez prise concernant la participation, ou non, de votre enfant au protocole ?* »
- « *Quel a(ont) été l'(es) élément(s) principal(ux) de votre décision ?* »
- « *D'après vous, qui a pris la décision finale ?* »
- « *D'après vous, la relation que vous avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur votre décision ?* »
- « *L'enfant a-t-il participé à la décision finale ? A partir de quel âge peut il y participer ?* »

Les données recueillies ont été saisies sur une base de données de type Access. Les résultats étaient exprimés en pourcentages, moyenne et écart type, médiane et valeurs minimales et maximales. Les valeurs qualitatives ont été comparées par le test de *chi 2*, les valeurs quantitatives par un test de *t* et l'influence de covariables par une régression logistique.

### **I.3. Résultats résumés**

Soixante huit parents dont l'enfant avait participé à un essai clinique (cancer et SIDA) ont été inclus dans cette étude. Quinze pour cent d'entre eux ne savaient pas qu'ils avaient participé à un protocole de recherche.

Les items les mieux compris concernaient les buts du protocole (75%), les risques liés à l'étude (70%), le bénéfice individuel (83%), le bénéfice potentiel pour les autres enfants malades (70%), le droit de se retirer de l'étude à tout moment (73%) et le volontariat (84%). Les items qui étaient les moins bien compris étaient les procédures (44%) et la durée de participation (39%). La possibilité d'une alternative thérapeutique en dehors du protocole n'est comprise que par 53% des parents. Seuls 21% des parents avaient compris l'ensemble des items. Soixante dix huit pour cent des parents étaient satisfaits de l'information fournie. La compréhension des parents était moins bonne si le protocole avait été proposé en même temps que l'annonce du diagnostic, s'ils jugeaient que l'information n'était pas suffisamment claire et s'il s'agissait

d'un essai non interventionnel. Pour 48% des parents, la décision de participer à un protocole n'avait pas été difficile à prendre. Trente huit pour cent des parents disaient qu'ils avaient pris la décision en commun avec l'investigateur et 41% qu'ils avaient préféré laisser le médecin décider. La moitié des parents souhaitaient que leur enfant participe à la décision mais tous refusaient que ce soit lui qui prenne la décision, quel que soit son âge.

## ORIGINAL ARTICLE

## Parental consent in paediatric clinical research

H Chappuy, F Doz, S Blanche, J-C Gentet, G Pons, J-M Tréluyer



Arch Dis Child 2006;91:112-116. doi: 10.1136/adc.2005.076141

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:  
Dr H Chappuy,  
Département d'Urgences  
Pédiatriques, Hôpital  
Necker Enfants Malades,  
149 rue de Sèvres, 75743  
Paris, Cedex 15, France;  
helene.chappuy@nck.  
aphp.fr

Accepted  
17 September 2005  
Published Online First  
24 October 2005

**Aims:** To assess parental understanding and memorisation of the information given when seeking for consent to their child's participation to clinical research, and to identify the factors of significant influence on parents' decision making process.

**Methods:** Sixty eight parents who had been approached for enrolling their child in a clinical oncology or HIV study were asked to complete an interview. Their understanding was measured by a score which included items required to obtain a valid consent according to French legislation.

**Results:** Items that were best understood by parents were the aims of the study (75%), the risks (70%), the potential benefits to their child (83%), the potential benefits to other children (70%), the right to withdraw (73%), and voluntariness (84%). Items that were least understood were the procedures (44%), the possibility of alternative treatments (53%), and the duration of participation (39%). Less than 10% of the parents had understood all these points. Ten parents (15%) did not remember that they had signed up for a research protocol. Thirty three parents (48%) reported no difficulty in making their decision. Twenty four parents (38%) declared that they made their decision together with the investigator; 26 (41%) let the physician decide. Fifty four parents (78%) felt that the level of information given was satisfactory.

**Conclusion:** There was an apparent discrepancy between parents' evaluation of the adequacy of the information delivered and evaluation of their understanding and memorisation. The majority of parents preferred that the physician take as much responsibility as possible in the decision making process.

There is still an overwhelming need to test safety and efficacy of curative and preventive therapies in paediatric populations. Results from studies in adults do not provide sufficient or appropriate information and cannot be extrapolated to children. For many years, children have been "therapeutic orphans" and have been denied the benefits of clinical research.<sup>1-4</sup> Recently, the need for research involving children has been recognised, and action has been taken at the federal level in the USA to address both the need for paediatric research and the protection of the welfare and rights of children as research subjects.<sup>5</sup>

Informed consent is a cornerstone of efforts to protect human subjects from research risks. Many questions persist regarding its application in the context of paediatrics. At the most fundamental level is an existential question: "Can informed consent exist for paediatric research?". For adults, the informed consent process represents an exchange of information between doctor and patient. This process is more complicated in paediatric trials as a third party is involved. The geometry of paediatric ethics is best understood as a triangle with the child on the top and the parent(s) and clinician-investigator at the base to act as support. In addition to this difference, paediatric ethics requires that the *best interests* of the child take precedence over the concept of autonomy. In other words, the question of *who decides*, so important in adult ethics, is less important in paediatric ethics than the question of *what decision is best for the child?*

It is imperative that parents are given sufficient information to make an informed choice in decision making. Although it is every investigator's goal to satisfy the sample size requirements of their study in the shortest period of time, recruitment practices must ensure that all eligible subjects are fully informed and that their individual rights to self-determination or the rights of their surrogate to protect are preserved.<sup>6</sup>

Unfortunately, little is known about the understanding of the parents and the process by which they make the decisions to enrol their child in a clinical trial. Much of the research in

the area of informed consent has attended to a single aspect of informed consent: the informed consent form approved by the National Consultative Bioethics Committee.<sup>7</sup>

Our objective was to assess how parents who had (or had not) given informed consent for their children to participate in an HIV or oncology clinical trial, evaluated the information delivered, understood and remembered this information, and made their decision.

## METHODS

The study population included parents (or guardians) who had been approached to allow their child to participate in clinical trials between January 2002 and May 2003. The study was conducted in three hospitals in France where children were treated for either a cancer or an HIV infection: Curie Institute (Paris), Necker Enfants Malades Hospital (Paris), and Timone Hospital (Marseille).

Regardless of whether the parents had consented or not to allow their child to participate in a clinical trial, the parents were invited by their referent doctor to complete an interview. Parents who agreed to participate were interviewed by a paediatrician trained in clinical research and ethical aspects of clinical research, either during the child's inpatient admission in the paediatric hospital or in the outpatient clinic. This latter choice was made in order to both minimise parents' travel and maximise participation. The interviewer was the same paediatrician during the whole study and was involved neither in the care of the child nor in the clinical trial performed in the three hospitals. At the beginning of the interview, parents were informed that their answers would be kept confidential and would not affect the care of their child in any way. The interview was audiotaped with parents' agreement. The interviewer was allowed to clarify questions and prompt the parents for additional information, but did not offer any specific information on the studies.

The interview was organised in a semi-structured manner and conducted into two parts: understanding and

memorisation of the informed consent, and factors influencing parents' choice.

At the beginning of the interview, parents were asked about the clarity ("yes" or "no") and completeness of the information they received from the investigator ("I would like to get your impression on how well you think the clinical research study was explained to you. How did you find the sum of information provided: adequate, too much, not enough?" and about their knowledge concerning legislation for clinical trials).

The interview was designed to determine the parents' understanding of nine items required by French and European legislation to be included in the informed consent document (study purpose, methodology of the protocol, risks, direct and indirect potential benefits, the right to withdraw, duration of participation, possibility of alternative treatments, voluntariness).<sup>8-10</sup> The parents' levels of understanding of these individual items were scored for each item after the interview comparing the written transcription of the interview to the informed consent forms. Scores of 1 or 0 were assigned for each item based on whether the parents had a complete (1) or incomplete (0) understanding of these items. A global score was calculated, ranging from 0 to 9, which was the sum of the scores for each item).

The items and the corresponding questions during the interview were as follows:

- Study purpose (What was the purpose of the study?)
- Protocol design and procedures (What have the investigators done to your child for this study?)
- Risks (What were the possible risks or discomforts associated with the study?)
- Direct benefits (Describe the possible benefits to your child as a result of this research)
- Indirect benefits (Describe the possible benefits to other children as a result of this research)
- The right to withdraw (Could you change your mind about the study and stop the protocol once you had agreed to allow your child to participate?)
- Duration of participation (What was the approximate length of time that your child was involved in the study?) This item was scored 1 if the difference between the interview and the protocol was less than 30% of the exact response
- Alternative treatments or procedures (If you did not allow your child to participate in the study, was an alternative treatment possible?)
- Voluntariness (Was your child's participation in the study based on voluntariness?).

Parents' recollection of their decision making process was explored using the following questions:

- "Was your decision difficult to make?"
- "Who made the decision of whether your child entered the clinical study or not?". "Did your child participate to the decision making process?"
- "What was most important in order to make your decision?"
- "Regarding the relationship with the doctor asking for your consent, what was the critical issue?".

The following items were also recorded: type of disease (cancer or HIV), type of clinical trial (interventional or observational), time elapsed between consent and date of the interview, child's age, geographic origin, people interviewed (father or mother or guardian), and the child's and parents' previous experience as a research subject.

Statistical analyses were performed using NCSS. Descriptive statistics were calculated for sociodemographic details and parents' answers. Comparisons of quantitative data were performed using unpaired *t* test. Logistic regression analysis was used to correlate parents' understanding and expected influencing factors. Data were expressed as percentages, mean (SD). Significance was accepted at the 5% level ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

Seventy one parents whose child's participation had been sought for a clinical trial for either a malignant disease ( $n = 42$ ) or an HIV infection ( $n = 29$ ) were approached for interview. Of these, 68 (96%) agreed to be interviewed: 63 (89%) had consented to allow their child to participate in the clinical trial (consenters), and 5 (7%) had declined their child's participation (non-consenters). Of the three parents who did not accept to be interviewed, two alleged their lack of time as the reason for no participation and one did not remember being approached for a study.

The majority of the parents were European ( $n = 59$ , 87%); others were African ( $n = 7$ , 10%) or Asian ( $n = 2$ , 3%). The interview was performed with the mother ( $n = 43$ , 63%), the father ( $n = 8$ , 12%), both the mother and the father ( $n = 15$ , 22%), or the legal guardian ( $n = 2$ , 3%). Fifty five parents (81%) were in two-parent homes, whereas 13 (19%) were single-parents. The duration of the interview was 27.3 (13.4) minutes and ranged between 10 and 75 minutes. The age of the children at the time of the interview ranged from 4.5 to 18 years (8.9 (5.36) years). Consent had been sought between 21 days and 2 years before the date of the interview (14.0 (10.4) months). Thirteen (19%) had been enrolled in an observational study and 55 (81%) in an interventional one, including 3 (4.4%) in a phase I, 14 (20.6%) in a phase II, 14 (20.6%) in a phase III (randomised clinical trial), and 24 (35.3%) in a phase IV (post-marketing study (with blood sampling)).

### Understanding and memorisation

Ten parents (15%) did not remember that they had signed up for a research protocol.

Sixty four parents (94%) understood at least one of the nine items (fig 1) and 15 parents (21%) had full understanding of all the items required by the legislation to be included in the informed consent document.

Items that were best understood were the aims ( $n = 51$ , 75%), the risks ( $n = 47$ , 70%), the potential benefits to their child ( $n = 56$ , 83%), the potential benefits to other children ( $n = 47$ , 70%), their right to withdraw ( $n = 49$ , 73%), and voluntariness ( $n = 57$ , 84%). Items that were least understood were the procedures ( $n = 30$ , 44%), the possibility of alternative treatments ( $n = 36$ , 53%) and the duration of participation ( $n = 27$ , 39%) (fig 2).

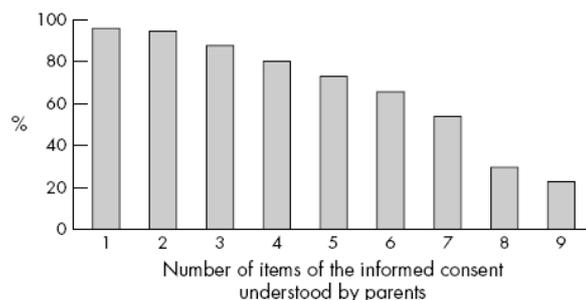


Figure 1 Cumulative number of items of the informed consent understood by parents.

Several factors were found to be significantly associated with better understanding. They included parents' impression of clearness of the pointed out information (5.1 (2.6) *v* 6.5 (2.2);  $p = 0.03$ ); the type of study (interventional more than observational ones; 6.3 (2.5) *v* 4.2 (2.6);  $p = 0.01$ ); and the absence of reported difficulty in the decision making process (7.0 (1.8) *v* 5.9 (2.5);  $p = 0.05$ ). There was a trend for a better understanding when informed consent was sought some time after the diagnosis was made rather than at the same time (6.5 (2.3) *v* 5.4 (2.8);  $p = 0.07$ ).

Understanding and memorisation was not influenced by the geographic origin, the type of disease, whether or not the child had a previous experience as a research participant, and the age of the child.

The time elapsed between the study proposal to the parents and the interview for the present study was not related to the understanding and memorisation.

Fifty four parents (78%) thought that the level of information given was adequate, 11 (16%) that they were given too much information, and only 3 (6%) that they were not informed enough. Fifty parents (74%) felt that the information was clear. Fifty six parents (83%) declared they had never received information concerning the legislation for clinical trials before their child was sick. These three factors were not shown to be related to the parents' levels of understanding

#### Parents' decision making process

Thirty three parents (48%) reported no difficulty in making their decision. Several factors were found to be significantly associated with the difficulty for the parent to consent to their child's participation in a research study. These included the feeling of unclearness of the information provided ( $\chi^2 = 6.47$ ;  $p = 0.01$ ), poor understanding ( $\chi^2 = 3.54$ ;  $p = 0.05$ ), consent sought at time of diagnosis ( $\chi^2 = 24.9$ ;  $p < 0.0001$ ), type of disease (cancer) ( $\chi^2 = 21.3$ ;  $p < 0.0001$ ), and poor confidence in their physician ( $\chi^2 = 4.46$ ;  $p = 0.03$ ).

In only 9 cases (14%) did parents declare that they had made the final decision of participation of their child to the clinical trial on their own. Twenty four parents (38%) declared that they had made the decision together with the investigator, and 26 (41%) let the physician decide for them. In one case (2%), the parents declared that the child had taken the final decision. Thirty four parents (50%) said that their child participated in the decision. The most frequent reasons were: "because he (she) is primarily involved" ( $n = 12$ , 18%), and "for better acceptance of his (her) illness" ( $n = 7$ , 10%). The other parents said that their child did not participate and their most frequent reasons alleged were: "it's

too hard for him (her)" ( $n = 20$ , 30%), and "he (she) doesn't know his (her) real diagnosis" ( $n = 5$ , 7%).

In the present study, parents reported that they chose to enrol their child in a study for a variety of reasons. The most frequent reasons were the hope that their child would receive the most advanced treatments available ( $n = 26$ , 38%), and also the confidence they placed in the medical team ( $n = 13$ , 19%). Twenty parents (29%) felt obliged to participate because they thought there was no available therapeutic alternative.

The main requirement the parents spontaneously had about the investigator who sought for their consent was confidence on him (her) ( $n = 47$ , 69%), and the main expectation from him (her) was the listening to parents ( $n = 5$ , 8%).

We did not find any influence on the decision making process of the geographic origin, of whether or not the child had a previous experience as a research participant, and the age of the child.

#### DISCUSSION

Our results showed that strict adherence to informed consent procedures does not guarantee full comprehension of basic items included in the informed consent forms.

Although there are some available data on the understanding of information provided when seeking for consent from adult subjects, there are few data regarding the understanding of the parents acting as proxies for the enrolment of their children in research. In a study performed by paediatric anaesthesiologists,<sup>11</sup> 70%, 57%, and 53% of parents had full understanding of risks, benefits to their child, and procedures, respectively. In our study, 70%, 83%, and 44% of parents had full understanding of these items. In another study, Van Stuijvenberg and colleagues<sup>12</sup> showed that only 45% of parents approached for permission to enrol their child in a randomised, placebo controlled trial of ibuprofen syrup to prevent recurrent febrile seizures were aware of five of six major trial characteristics (study aim, right to withdraw, risks, randomisation, reasons for signing up, chances of placebo). This difference may have to do with the severity and or chronicity of the disease. Snowdon and colleagues<sup>13</sup> showed that parents of neonates enrolled in a randomised trial had poor understanding of the nature of the trial, and many had no perception that randomisation would occur.

There was an apparent discrepancy between parents' feeling of adequacy of the information provided and the evaluation of their understanding. It may be possible that parents understand enough about the research to make an informed decision, in line with their perceptions, but could still be judged deficient in their knowledge according to the legal criteria. Tait and colleagues<sup>14</sup> have evidenced that parents prioritised items/issues for seeking consent differently than investigators: parents ranked the risks and potential benefits to their child as the two most important items they needed to understand before making a decision regarding their child's participation in a research study for paediatric anaesthesiology. In our study, the possibility of receiving the most advanced available treatments appeared to be the first motivation for the parents to give their consent. When interpreting these results, we must take into account that they were based on relatively high risk diseases. As such, they may not be able to be generalised to studies involving low risk benefit profiles. However, these findings show that informed consent does not adequately serve as a universal model for parental permission.

Before the final quarter of the 20th century, traditional medical ethics had been based on a model that assumed beneficent paternalism. The concept of autonomy and the

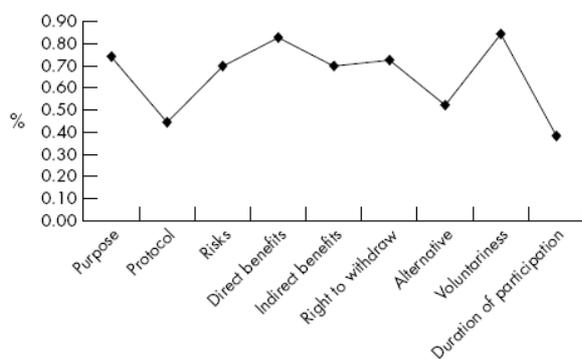


Figure 2 Items of the informed consent understood by parents.

**What is already known on this topic**

- Much of the research in the area of informed consent has attended to a single aspect of informed consent: the informed consent form approved by the National Consultative Bioethics Committee
- Little is known about the understanding of the parents and the process by which they make the decisions to enrol their child in a clinical trial

ideal of patients' control on medical decisions gained prominence in the latter part of the century, and has been more widely embraced in America than in other countries. The rise of autonomy has now completely transformed expectations and medical practice, and informed consent has been used as the mean for performing this change. Rather than patients trusting doctors to make good decisions on their behalf, the new model requires that patients become active participants in medical decisions. This concept is more difficult to apply to paediatric clinical trials. As the majority of the parents do not want to share the decision making with the children, the investigator could be faced with a dilemma: a conflict between "respect for autonomy" of the parents who do not want to share the decision with the child and respect for autonomy of the children as requested by European and US legislation.

Increasing efforts must be accomplished to improve the informed consent process in order to accommodate not only the moral principle of autonomy, but also the competing moral principles of beneficence, non-maleficence, and justice.<sup>15</sup> A better balance between these principles may in fact be more conversant with the societal mandate, which allows the exposure of some members of society to calculated risks as research subjects in exchange for the real or potential benefits of medical progress to the community as a whole. Because consent without understanding has ethical and legal implications, investigators must make every effort to enhance understanding, so the rights of the research subject are protected to ensure that parents have sufficient information and understanding to formulate a preference for participation. Perceived clarity of the information by the parents, type of study, and time lag between diagnosis and interview for informed consent may influence understanding.<sup>11</sup> During the first few days after the diagnosis of a life threatening disease is made, parents are very shocked and anxious; the time lag was often very limited and their ability to take a decision decreased.<sup>16-19</sup>

In conclusion, European and US regulations require that disclosure to prospective research participants includes items such as the risks and benefits of the research, available alternatives to study participation, and the fact that participants have the right to withdraw from the trial at any time. A discrepancy could exist between the understanding by the parents of the informed consent and their level of satisfaction concerning the quality of information received during the informed consent process. Trust and quality of the relationship between parents and investigators appear to be the main values required by the parents before giving their consent. A written, signed and dated informed consent form reviewed by several Institutional Review Boards and independent committees is not sufficient to be sure that the decision of parents to give their consent is based on objective knowledge. A limitation of this study is that parents have been drawn from a single European country. It could be interesting to compare these results with the results obtained in the USA as the principle of autonomy has been more

**What this study adds**

- A written, signed and dated informed consent form reviewed by several Institutional Review Boards and independent committees is not sufficient to be sure that the decision of parents to give their consent is based on objective knowledge
- Trust and quality of the relationship between parents and investigators appear to be the main values required by the parents before giving their consent

widely embraced in American medicine than in other countries.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We are grateful to the parents who agreed to participate and thereby made this work possible.

**Authors' affiliations**

**H Chappuy, G Pons, J-M Tréluyer**, Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades Faculté de Médecine René Descartes, Paris, France

**F Doz**, Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

**S Blanche**, Unité d'Immunologie-Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Faculté de Médecine René Descartes, Paris, France

**J-C Gentet**, Oncologie Pédiatrique, Hôpital La Timone, Faculté de Médecine Aix Marseille, Marseille, France

Funding: this work was supported in part by the "Fondation pour la Recherche Médicale", laboratory "Sanofi-Synthelabo", and INSERM (CRES)

Competing interests: none declared

**REFERENCES**

- 1 Dahlquist G. Pediatric research is necessary. The children must be guaranteed with a complete protection. *Lakartidningen* 2004;101:2238-9.
- 2 Cohen G. Therapeutic orphans, pediatric victims? The Best Pharmaceuticals for Child Act and existing pediatric human subject protection. *Food Drug Law J* 2003;58:661-710.
- 3 Wendler D, Forster H. Why we need legal standards for pediatric research. *J Pediatr* 2004;144:150-3.
- 4 Shevell MI. Ethics of clinical research in children. *Semin Pediatr Neurol* 2002;9:46-52.
- 5 The Pediatric Exclusivity Provision. January 2001. Status Report to Congress. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf>:8-18.
- 6 Gill D, Crawley FP, LoGiudice M, et al. Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Pediatrics. Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants. *Eur J Pediatr* 2003;162:455-8.
- 7 Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348:721-6.
- 8 Loi Huriet-Seruscot (loi n° 88-1138 du 20.12.1988, J.O. du 22.12.1988, loi n° 94-630 du 25.07.1994, J.O. du 26.07.1994, loi n° 98-535 du 1er juillet 1998, JO du 2 juillet 1998, ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000, JO du 22 juin 2000).
- 9 Procédure de codécision: deuxième lecture (A5-0349/2000). Résolution législative du Parlement européen relative à la position commune du Conseil en vue de l'adoption de la directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (8878/1/2000-C5-0424/2000-1997/0197(COD)). <http://www3.europarl.eu.int/amk>.
- 10 Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à l'amélioration du système de santé. (Loi n° 2002-303 du 04 mars 2002, JO du 05 mars 2002).
- 11 Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand? (Part I) Parental consent for children participating in clinical anesthesia and surgery research. *Anesthesiology* 2003;98:603-8.
- 12 Van Stuijvenberg M, Suur MH, de Vos S, et al. Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis Child* 1998;79:120-5.
- 13 Snowdon C, Garcia J, Elbourne D. Making sense of randomization; responses of parents of critically ill babies to random allocation of treatment in a clinical trial. *Soc Sci Med* 1997;45:1337-55.

- 14 Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, et al. Priorities for disclosure of the elements of informed consent for research: a comparison between parents and investigators. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:332-6.
- 15 Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*, 5th edn. New York: Oxford University Press, 2001.
- 16 Simon C, Eder M, Raiz P, et al. Informed consent for pediatric leukemia research: clinician perspectives. *Cancer* 2001;92:691-700.
- 17 Dahlquist LM, Czyzewski DI, Copeland KG, et al. Parents of children newly diagnosed with cancer: anxiety, coping, and marital distress. *J Pediatr Psychol* 1993;18:365-76.
- 18 Grossman SA, Paintadosi S, Covahey C. Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? *J Clin Oncol* 1996;12:2211-15.
- 19 Lamprill J. Every-day ethics: paediatric clinical trials. *Speed-read* 1, 2. 2001. <http://www.speedread.com>.

## IMAGES IN PAEDIATRICS.....

doi: 10.1136/adc.2005.080804

### Lumbar discitis

A 9 month old, previously healthy boy presented with low grade pyrexia, refusal to sit or stand, and increased irritability. His systemic and neurological examinations were normal. Local examination did not reveal any swelling or tenderness over his spine. His white cell count was normal; C reactive protein and ESR were raised. His blood culture was sterile. Ultrasound scan of the hips was normal. Spine x ray examination showed a narrow disc space at L2-L3 (fig 1). Magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis of lumbar discitis (fig 2). He responded well to oral antibiotics.

Lumbar discitis is uncommon in children. Few cases have been reported in the literature.<sup>1,2</sup>

It has a biphasic age distribution, with higher incidence early in childhood and a subtler peak during adolescence. Clinical manifestations vary with age. Infants may present with irritability, toddlers may refuse to walk, while adolescents typically complain of back pain. The presence of fever is variable. Blood inflammatory markers are raised. The aetiology appears to be a bacterial infection usually caused by *Staphylococcus aureus* but blood cultures are often sterile. Radiographic evidence lags behind clinical signs and symptoms and x ray examination of the spine may be normal if done shortly after the onset of illness, or it may show narrowing of disc space. Magnetic resonance imaging of the spine is diagnostic. It shows irregularity and destruction of the vertebral end plates and body, increased signal intensity on T2 weighted images, and bone destruction within adjacent



**Figure 1** Spine x ray showing narrowing of disc space at L2-L3.

vertebrae. Treatment with immobilisation and appropriate antibiotics is indicated. Discitis is usually a benign and self-limiting disease in children.<sup>3</sup> Even though it is uncommon in children, the index of suspicion should be high in a child presenting with fever and refusal to sit or walk.

**A R Date, R Rooke, S Sivashankar**  
Department of Paediatrics, South Manchester University Hospital NHS Trust, Wythenshawe, Manchester, UK

Correspondence to: Dr S Sivashankar, Department of Paediatrics, Tameside General Hospital, Fountain Street, Ashton-Under-Lyne OL6 9RW, UK; [Savi.Sivashankar@tgh.nhs.uk](mailto:Savi.Sivashankar@tgh.nhs.uk)

Competing interests: none declared



**Figure 2** MRI of spine showing narrowed disc space at L2-L3 with increased signal density. There is slight signal change in anterior epidural space due to granulation tissue.

### References

- 1 Brown R, Hussain M, McHugh K, et al. Discitis in young children. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:106-11.
- 2 Hensey OJ, Coad N, Carty HM, et al. Juvenile discitis. *Arch Dis Child* 1983;58:983-7.
- 3 Lim S, Sinnathamby W, Noordeen H. Refusal to walk in an afebrile well toddler. *Postgrad Med J* 2002;78:568-70.

## II. Article 2

### **Children's views on their involvement in clinical research**

**H Chappuy<sup>1,2</sup>, F Doz<sup>3</sup>, S Blanche<sup>4</sup>, JC Gentet<sup>5</sup>, JM Tréluyer<sup>6</sup>.**

<sup>1</sup> Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>2</sup> Laboratoire d'Ethique Médicale Université René Descartes, Paris, France

<sup>3</sup> Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

<sup>4</sup> Unité d'Immunologie-Hématologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>5</sup> Oncologie pédiatrique, Hôpital La Timone, Marseille, France

<sup>6</sup> Pharmacologie Faculté et Université Paris Descartes, Paris, France EA 3620

## II.1. Les objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de notre travail étaient :

- D'étudier la compréhension par les enfants de l'information reçue lors du recueil du consentement
- De chercher les éléments qui pouvaient prédire une bonne compréhension

Les objectifs secondaires de notre travail étaient de recueillir :

- Les connaissances générales sur la recherche et les essais cliniques par les enfants
- Le jugement par les enfants de la qualité de l'information reçue
- Et s'ils avaient participé à la décision finale

## II.2. La méthodologie de l'étude

Ce travail a été réalisé selon la même méthodologie que le précédent dans les 3 mêmes services d'oncologie et d'hématologie pédiatriques : Institut Curie, Hôpital Necker-Enfants Malades et Hôpital La Timone.

Les enfants de plus de 5 ans dont nous avons rencontré les parents dans les centres participants, étaient vus séparément en entretien semi-directif. Nous ne rencontrions pas les enfants dont les parents refusaient qu'ils répondent à nos questions.

Les consignes pour les enfants étaient les suivantes :

*« Je te remercie d'avoir accepté de répondre à mes questions. Je m'intéresse aux enfants qui ont participé à un protocole de recherche. C'est ton point de*

*vue d'enfant qui m'intéresse. Ce que tu me diras ne sera pas répété dans le service et ton nom n'apparaîtra pas dans mon travail. Cela ne changera pas ce qu'on te fait pour te soigner. Si tu es d'accord, je vais enregistrer notre conversation ce qui m'évitera de prendre des notes, pour faciliter notre entretien. Je vais te poser les mêmes questions que celles de tes parents, tu peux me répondre « je ne sais pas » ou ne pas me répondre».*

Les entretiens avaient lieu sur place, étaient enregistrés et retranscrits intégralement, « mot pour mot ». Chaque question leur était expliquée (si besoin), dans un langage approprié à l'âge de l'enfant, sans avoir une attitude coercitive. Le canevas d'entretien était identique à celui des parents mais était exprimé avec des mots plus simples (cf. AnnexeI). Toutefois, concernant la décision, les questions étaient les suivantes :

- *« As-t-on demandé ton avis pour la décision? Pourquoi ? Est-ce pour toi indispensable? »*
- *« D'après toi, qui a pris la décision finale ? »*
- *« D'après toi, la relation que tes parents et toi avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur la décision ? Qu'attends-tu du médecin ? »*
- *« A partir de quel âge penses tu qu'un enfant puisse prendre la décision de participer (ou non) à un protocole de recherche ? »*

### II.3. Résultats résumés

Nous avons réalisé 29 entretiens. Les enfants étaient âgés de 8,5 ans à 18 ans ( $13.6 \pm 2.8$  années). Onze enfants (38%) ne savaient pas qu'ils avaient participé à un protocole de recherche. Les items les mieux compris par les enfants étaient le but de l'étude (n=18, 62%), les risques (n=17, 58%), le bénéfice individuel possible (n=18, 62%), le bénéfice éventuel pour les autres enfants (n=17, 58%). Les items qui étaient moins bien compris étaient les procédures (n=5, 17%), la possibilité d'alternative thérapeutique (n=9, 31%), la durée de participation (n=6, 21%), le droit de se retirer de l'étude à tout moment (n=6, 21%) et le volontariat (n=6, 21%). Seize enfants (55%) pensaient que l'information reçue était adéquate. La compréhension était en corrélation avec l'âge et le score moyen était plus élevé chez les enfants de plus de 14 ans comparés aux enfants de moins de 14 ans. Seize enfants (55%) répondaient qu'ils avaient participé à la décision mais tous (à l'exception de 2) disaient que c'étaient leurs parents qui avaient pris la décision finale.

## II. 4. Article 2

### Children's views on their involvement in clinical research.

Hélène Chappuy<sup>1,3</sup>, MD, François Doz<sup>4</sup>, MD, Stéphane Blanche<sup>3,5</sup>, MD PhD, Jean-Claude Gentet<sup>6</sup>, MD, , MD PhD, Jean-Marc Tréluyer<sup>2,3</sup>, MD PhD.

Short title : Children in pediatric research

1: Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hopitaux de Paris et Laboratoire d'Ethique Médicale Université René Descartes Paris France

2: Pharmacologie Clinique, Hôpital Cochin Saint-Vincent-de-Paul Assistance Publique Faculté de Médecine René Descartes Paris, France

3 EA 3620 Faculté et Université René Descartes Paris France

4.: Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

5: Unité d'Immunologie-Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Faculté de Médecine René Descartes Paris, France

6: Oncologie pédiatrique, Hôpital La Timone, Faculté de Médecine Aix Marseille, Marseille, France

Corresponding author

Hélène Chappuy

Département d'Urgences pédiatriques

Hôpital Necker Enfants Malades

149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 FRANCE

Telephone number 33144494370 FAX Number 33144494299

[helene.chappuy@nck.aphp.fr](mailto:helene.chappuy@nck.aphp.fr)

## **Abstract.**

**Objective :** To examine the level of children's understanding of informed consent in clinical trials and factors that may influence these processes.

**Design :** Twenty nine children who were included in clinical trials for treatment of cancer or HIV, were offered the possibility to complete an semidirective interview, with parental permission.

**Methods :** Children's understanding was measured by a score 0 to 9 including items required to obtain a valid consent according to French and European legislation.

**Results :** Children were 8.5 to 18 years old ( $13.6 \pm 2.8$  years). The higher percentage of understanding was obtained for the study objectives ( $n=18, 62\%$ ), the risks ( $n=17, 58\%$ ), the potential self benefits ( $n=18, 62\%$ ) and the potential benefits to other children ( $n=17, 58\%$ ). The lower percentage of understanding was obtained for the procedures ( $n=5, 17\%$ ), the possibility of alternative treatments ( $n=9, 31\%$ ), the duration of the participation ( $n=6, 21\%$ ), their right to withdraw ( $n=6, 21\%$ ) and voluntariness ( $n=6, 21\%$ ). Sixteen children (55%) thought that the given information was adequate. Understanding was significantly correlated with child's age ( $r=0.65; p=0.0001$ ) and the mean score was higher in children over 14 years old compared to children under the age of 14 ( $4.4 \pm 2.4, n=14$  vs  $2.6 \pm 2.6, n=15, p<0.05$ ). The mean score was also higher in children when informed consent was sought some time after the diagnosis ( $>7$  days) rather than at the same time ( $<7$  days) (score:  $4.14 \pm 2.59, n=21$  vs  $1.87 \pm 2.03, n=8; p=0.03$ ). Understanding was not influenced by the children's impression of clarity of the information (score:  $3.6 \pm 2.6, n=14$  vs  $3.5 \pm 2.7, n=15; p=0.91$ ).

**Conclusion :** Children have an incomplete understanding of the elements included in the informed consent forms. Understanding is related to age and timing of informed consent.

**Keywords:** children, clinical research, informed consent, understanding.

## INTRODUCTION

The need for research involving children is now recognized and action has been taken at the federal level in the USA to address both the need for pediatric research and the protection of the welfare and rights of children as research subjects (1). More recently a EU Regulation on Medicinal Products in children has been prepared and adopted by EU Parliament (2). Advances in the area of human protection, part of which is the process of informed consent in pediatric trials, do not evolve at the same pace as do advances in science. This process is further complicated in paediatric trials as a third party is involved. The “geometry” of paediatric ethics is best understood as a triangle with the child on the top and the parent(s) and clinician-investigator at the base to act as support. Parents are considered as the appropriate decision-makers for their child’s participation in research. We have previously shown that parents have partial understanding of information included in informed consent form. The majority of parents preferred that the physician take as much responsibility as possible in the decision making process (3). However, as US and European legislation recognize the child’s right to autonomy and self-determination, he/she must, if deemed able to do so, give his or her assent (affirmative agreement) (2, 4, 5). In France, the child must be informed according to his maturity and cognitive abilities (6, 7). Little attention has been focused on the youngster’s perspective regarding participation to research, particularly in life-threatening diseases. To participate in informed treatment decisions, children must have understood the information. The present study sought to examine the level of children’s understanding of the informed consent in a HIV or oncology clinical trials and factors that may influence their understanding.

## **METHODS**

The study population included children treated for either a cancer or an HIV infection and who were recruited in clinical trials. In a previous study, we have examined the parents' understanding of informed consent (n=68) (3). All the children of these families were included in this present study. Children under the age of 5 were excluded. An Institutional Review Board approved all these clinical trials. The present study was conducted during a six month period in three hospitals in France where children were hospitalized: Curie Institute (Paris), Necker Enfants Malades Hospital (Paris) and Timone Hospital (Marseille).

Regardless of whether the parents had consented or not to allow their child to participate in a clinical trial, children were invited by their referent doctor to complete a semi directive interview with parental permission. Children who agreed to participate were interviewed by a paediatrician trained in clinical research and ethical aspects of clinical research, either during the child's inpatient admission in the pediatric hospital or in the outpatient clinic. This choice was made in order to both minimize parents and children's travel and maximize participation. The interviewer was the same during the whole study and was involved neither in the care of the child nor in the clinical trial performed in the three hospitals. At the beginning of the interview, children were informed that their answers would be kept confidential and would not affect their care in any way. The interview was organized in a semi-structured manner and the wording of the questions was adapted to be age appropriate. The interviewer was allowed to clarify questions and prompt the children for additional information about the interview's questions. The interview was audiotaped after children's agreement.

At the beginning of the interview, children were asked about the information they received from the investigator ("Who gave this information to you: doctor, parents, nurse?", "I would like to know how well you think the study was explained to you: very well, too

much information, not enough or you don't know?", "According to you, who should give this information?").

The interview was designed to determine the children's understanding of 9 items required in the informed consent document (study purpose, methodology of the protocol, risks, direct and indirect potential benefits, the right to withdraw, duration of participation, possibility of alternative treatments, voluntariness) (6, 7, 8). The children's levels of understanding of these individual items were scored for each item after the interview, comparing the written transcription of the interview to the informed consent forms signed by the children and the parents. Scores 0 or 1 were assigned for each item: score 0 was assigned to the item if the child was unable to respond to the question and score 1 was assigned to the item if the response was consistent with the informed consent signed by the parents and the child). A global score was calculated ranging from 0 to 9 which was the sum of the scores for each item as previously described (3).

The items and the corresponding questions during the interview were as follows (9):

- study purpose (Can you tell me why this study is being done?)
- protocol design and procedures (What is going to happen to you in this study?)
- risks (What are the possible bad things that might have happened to you because of your participation in the study?)
- direct benefits (What are the possible good things that might have happened to you because of your participation in the study?)
- indirect benefits (What are the possible good things that might have happened to other kids because of your participation in the study?)
- the right to withdraw (Would it have been OK to stop the study if you change your mind about being in it?)

- duration of participation (Approximately how long have you been participating in the study?)

This item was scored 1 if the difference between the interview and the protocol was less than 30% of the exact response.

- alternative treatments or procedures (Do you know what would have been done to you differently if you had decided that you did not want to be in the study?)

- voluntariness (Did you choose to be in the study or not?)

Information was elicited as to whether they had given their point of view, the reason(s) for his (her) participation and who made the decision. The corresponding questions during the interview were as follows:

-“Did you participate in the decision making process?”

- “Who made the decision of whether you enter the clinical study or not?”

-“Regarding the relationship with the doctor explaining your treatment what was important for you?”

The following items were also recorded: type of disease (cancer or HIV), type of clinical trial (interventional or observational), time elapsed between child’s diagnosis and consent, time elapsed between consent and date of the interview, child’s age, parents’ geographic origin.

Statistical analysis was performed using NCSS. Descriptive statistics were calculated for sociodemographic details and children’ answers. The Spearman correlation coefficient was used to measure the association between two quantitative variables. The non parametric Mann-Whitney U test was used to compare quantitative data. Data were expressed as percentages, mean  $\pm$  SD. Significance was accepted at the 5% level ( $p < 0.05$ ).

## **RESULTS**

Twenty nine interviews were studied. The age of these children ranged from 8.5 to 18 years ( $13.6 \pm 2.8$  years). Of the 29 children interviewed, 18 (60%) were treated for an HIV infection and 11 (38%) for cancer.

Twenty seven of the children (90%) interviewed were European, the remaining 2 (7%) were African. Nineteen children (65%) had two parent-homes, 8 (27%) were single parent-homes and 2 (7%) had a legal guardian. All children interviewed had been enrolled in an interventional study including 2 (7%) in a phase I, 7 (23%) in a phase II, 6 (21%) in a phase III (randomized clinical trial) and 14 (48%) in a phase IV (post marketing) study. Child's diagnosis and consent had been explained during the same period ( $< 7$  days) for 9 children (31%).

### **Understanding**

Sixteen children (55%) thought that the information given was adequate, 5 (17%) thought they were not informed and 8 (28%) didn't answer this question. According to the children, information was given by the doctor ( $n=18$ , 62%), the parents ( $n=7$ , 24%), doctor and parents ( $n=4$ , 14%) and two children (7%) didn't remember. Children thought that the information must be given by the physician ( $n=13$ , 45%), physician and parents ( $n=8$ , 27%), parents alone ( $n=4$ , 14%), parents and nurse ( $n=1$ , 3%) and the nurse alone ( $n=1$ , 3%). Two children (7%) didn't answer this question.

Twenty four children (83%) understood and remembered at least one of the 9 items and 2 children (7%) aged 13.5 and 16 yr, had full understanding and recall of all the items required by the legislation to be included in the informed consent document.

The higher percentage of understanding was obtained for the objectives ( $n=18$ , 62%), the risks ( $n=17$ , 58%), the potential self benefits ( $n=18$ , 62%) and the potential benefits to other children ( $n=17$ , 58%). The lower percentage of understanding was obtained for the procedures

(n=5, 17%), the possibility of alternative treatments (n=9, 31%), the duration of the participation (n=6, 21%), their right to withdraw (n=6, 21%) and voluntariness (n=6, 21%) (**Figure 1**).

Several factors were found to be significantly associated with better understanding. There was a significant correlation between child's age and understanding score ( $r=0.65$ ;  $p=0.0001$ ) (**Figure 2**). Score was higher in children over 14 years old ( $4.4 \pm 2.4$  vs  $2.6 \pm 2.6$ ;  $p=0.04$ ) (**Figure 3**). There was a significant statistical relationship for a better understanding when informed consent was sought some time after diagnosis ( $>7$  days) rather than at the same time ( $<7$  days) ( $4.14 \pm 2.59$  vs  $1.87 \pm 2.03$ ;  $p=0.03$ ).

Understanding was not influenced by children's impression of clarity of the information obtained from investigators ( $3.39 \pm 1.53$  vs  $3.75 \pm 2.18$ ;  $p=0.87$ ).

### **Child's opinion about decision**

-“Did you participate in the decision making process?”

Sixteen children (55%) said that they participated in the decision: the reasons were “because I am primarily involved” (n=12) or “for better acceptance of my illness” (n=4). Thirteen children (41%) said they had not participated in the decision: their alleged reasons were “I place confidence in my parents” (n=7), “I have no choice” (n=4) or “it's too hard for me” (n=2). One 17-year-old child didn't answer this question.

- “Who made the decision of whether you enter the clinical study or not?” In 2 cases (7%), children declared they have made the decision to participate: they were 16 and 18 yr old and had a guardian. Nine children (31%) declared that parents had made the decision together with the investigator, 6 (21%) let the physician decide for them and 5 (17%) made the decision alone. Eight children (28%) were unable to answer this question.

-“ Regarding the relationship with the doctor explaining the treatment, what was important for you?”

Fourteen children (48%) didn't know how to answer this question. The children's main spontaneous requirement for accepting to participate in the study was the confidence they placed in the investigator (n=12, 41%) and his capacity to listen to them (n=4, 14%).

In the present study, all children who participated in the decision (n=16, 55%), reported that they accepted to participate because they would receive the best available treatments (n=11), or could learn more about his (her) pathology (n=5).

Except for 2 children who declared they had made the final decision, others said the final decision was the parents' responsibility.

## **DISCUSSION**

Our results indicate that children in our sample displayed a limited understanding of the elements included in the informed consent forms. They had an inadequate understanding of items regarding their autonomy: voluntariness, freedom to withdraw and treatment alternatives. On the other hand, children in our study were able to understand other items like the objective, the risks, the potential self benefits and the potential benefits to other children. Better results concerning understanding were obtained in the previously published studies about children's enrolment in clinical research (**9, 10**). However, these two studies didn't concern life-threatening diseases.

Understanding was improved in children when informed consent was sought more than 7 days after the diagnosis. Angiolillo et al (**11**) have shown that the use of a staged approach to the consent process for leukaemia studies increased the parents' trust scores and that a consent process with a staged approach can help investigators obtain a more truly informed consent. No data is available for children.

Understanding was influenced by age. These results are consistent with the two other previously published studies (**9, 10**). Tait et al showed that age alone was significantly

associated with understanding, particularly in children aged more than 11 yr **(9)**. Weithorn et al **(12)** showed that 14-year-olds did not differ from adults. In our study, half of the decisions were made together by children and parents (according to the children). The challenge for the investigator is to determine the age or developmental level at which assent or affirmative agreement should be sought and the age appropriateness of the disclosed information. In Canada, children aged more than 14 yr give their consent, in the USA the Committee on Bioethics **(13)** suggests that most children aged more than 14 yr have sufficient capacity to make decisions regarding their health care and the National Commission recommends that assent be sought for those aged more than 7 yr **(14)**. There is no recommendation from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

It is possible that the beliefs about the feelings of those who have the authority would inhibit a child from withdrawing from a study. In our study, half of the decisions were made together by children and parents (according to the children). Except for 2 children who declared they had made their final own decision, others said the final decision was the parents' responsibility. Like in several other studies, we may suggest that parents have a significant influence on their child's wishes regarding participation to a study **(9, 15)**. While it is clear that even very young children can and do express desires, it is accepted that children are unable to make independent, cognitively complex decisions for themselves. As children mature and their intellect, self-understanding, and sense of separate personhood develops, they are increasingly able to express sustained preferences that meet some tests of discernment, logic, coherence, and emerging personal value **(15)**. During late childhood and preadolescence, the capacity to accept a pre-offered choice (i.e., assent) becomes evident **(13)**.

In conclusion, our results were based on a real-life study concerning high-risk diseases. These results suggest that children have limited understanding of the elements of

disclosure. Elements would be required to implicate the children in the decision process, as recommended in many countries. Prospective studies would be useful to test the interest of approaches shown to be useful in adults as staged approach or intervention of patients' associations.

### ***Acknowledgment***

This work was supported in part by the "Fondation pour la Recherche Médicale", laboratory "Sanofi-Synthelabo" and INSERM (CRES).

We are grateful to the children and their parents who accepted to participate and thereby made this work possible.

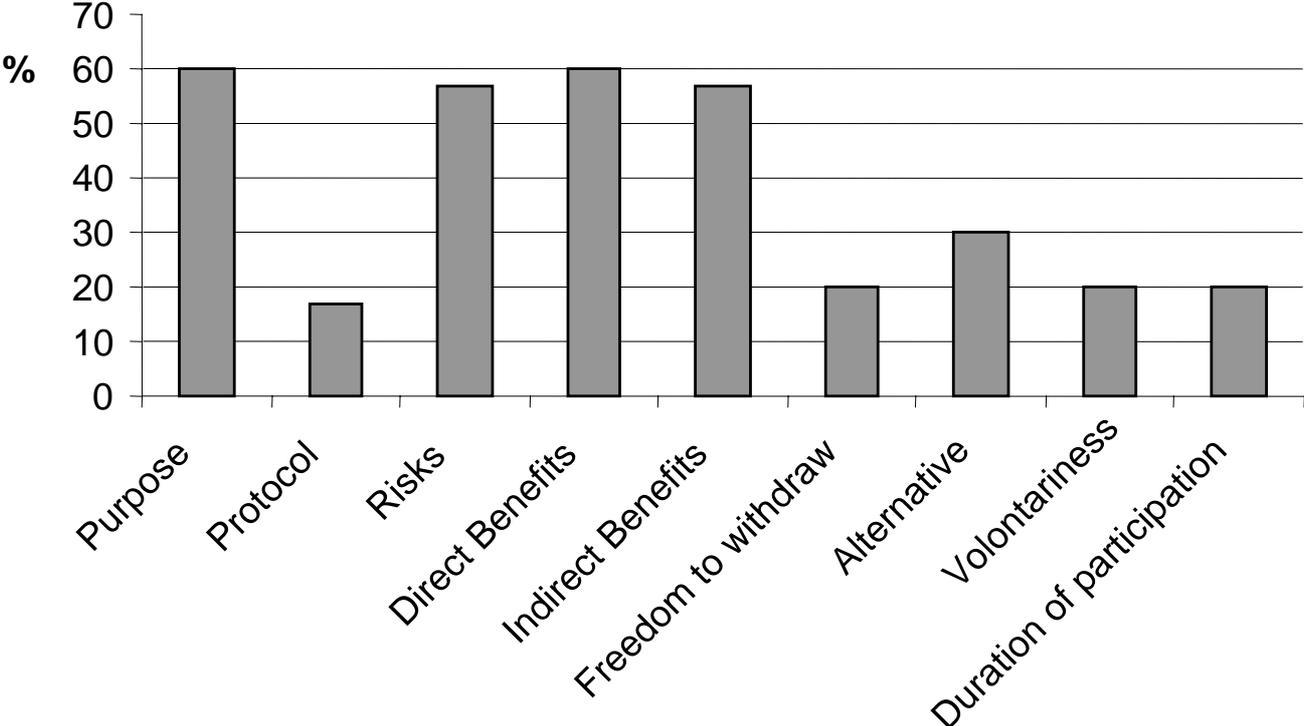
Acknowledgment to Pr C Hervé for his scientific support.

## References

1. The Pediatric Exclusivity Provision January 2001 Status Report to Congress.  
<http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf:8-18>
2. European Parliament legislative on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (COM(2004)0599-C6-0159/2004-2004/0217(COD))
3. Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet JC, Pons G, Tréluyer JM. Parental consent in pediatric clinical research. *Arch Dis Child* 2006;91:112-116.
4. National Institutes of Health: Policy on the Inclusion of Children as Subjects in Clinical Research. Bethesda, MD, Office of Extramural Research, 1997
5. Department of Health and Human Services: Protection of Human Subjects. Code of Federal Regulations. Washington, DC, US department of Health and Human Services, Title 45, Part 46, 1991
6. Loi Huriet-Serusclat (loi n° 88-1138 du 20.12.1988, J.O. du 22.12.1988, loi n° 94-630 du 25.07.1994, J.O. du 26.07.1994, loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998, JO du 2 juillet 1998, ordonnance n°2000-548 du 15 juin 2000, JO du 22 juin 2000).
7. Procédure de codécision : deuxième lecture (A5-0349/2000). Résolution législative du Parlement européen relative à la position commune du Conseil en vue de l'adoption de la directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (8878/1/2000-C5-0424/2000-1997/0197(COD)).  
<http://www3.europarl.eu.int/omk>

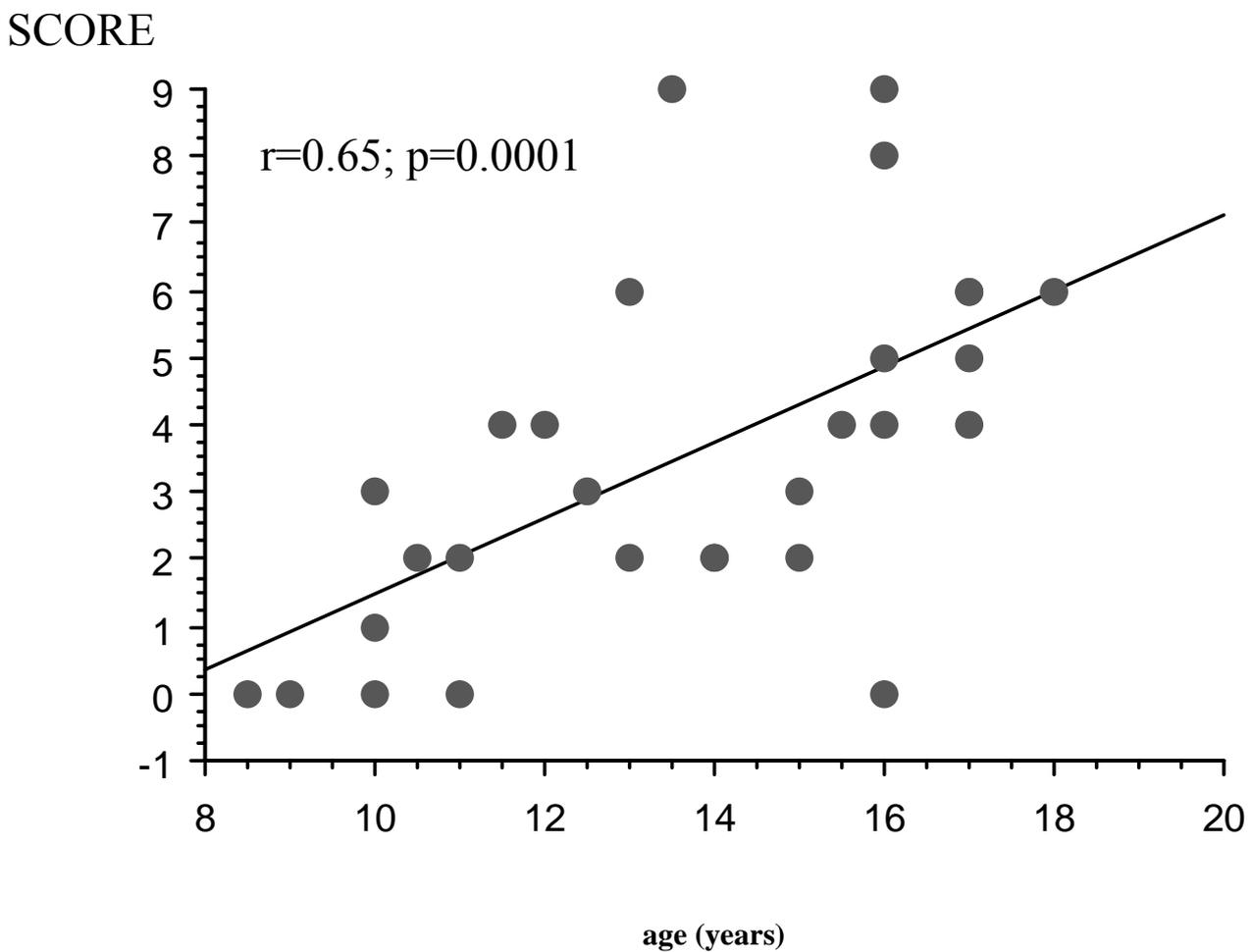
8. Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à l'amélioration du système de santé. (Loi n°2002-303 du 04 mars 2002, JO du 05 mars 2002).
9. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand? (Part II) Assent of children participating in clinical Anesthesia and Surgery research. *Anesthesiology* 2003; 98:609-14.
10. Ondrusek N., Abramovitch R., Pencharz P., Koren G. Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research. *Journal of Medical Ethics* 1998;24: 158-165.
11. Angiolillo AL, Simon C, Kodish E, Lange B, Noll RB, Ruccione K, Matloub Y. Staged informed consent for a randomized clinical trial in childhood leukemia: impact on the consent process. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):433-7
12. Weithorn LA, Campbell SB. The competency of children and adolescents to make informed treatment decisions. *Child Development* 1982;53:1589-1598.
13. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995; 95:314-317.
14. National Commission for the Protection of Human Subjects in Biomedical and Behavioral Research: Research Involving Children: Report and Recommendations. DHEW Publication 77-0004. Washington, DC, US Government Printing Office, 1977
15. Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. *J Pediatr* 1992 Oct; 121(4):547-52.

**Figure 1: Items of the informed consent understood by children**

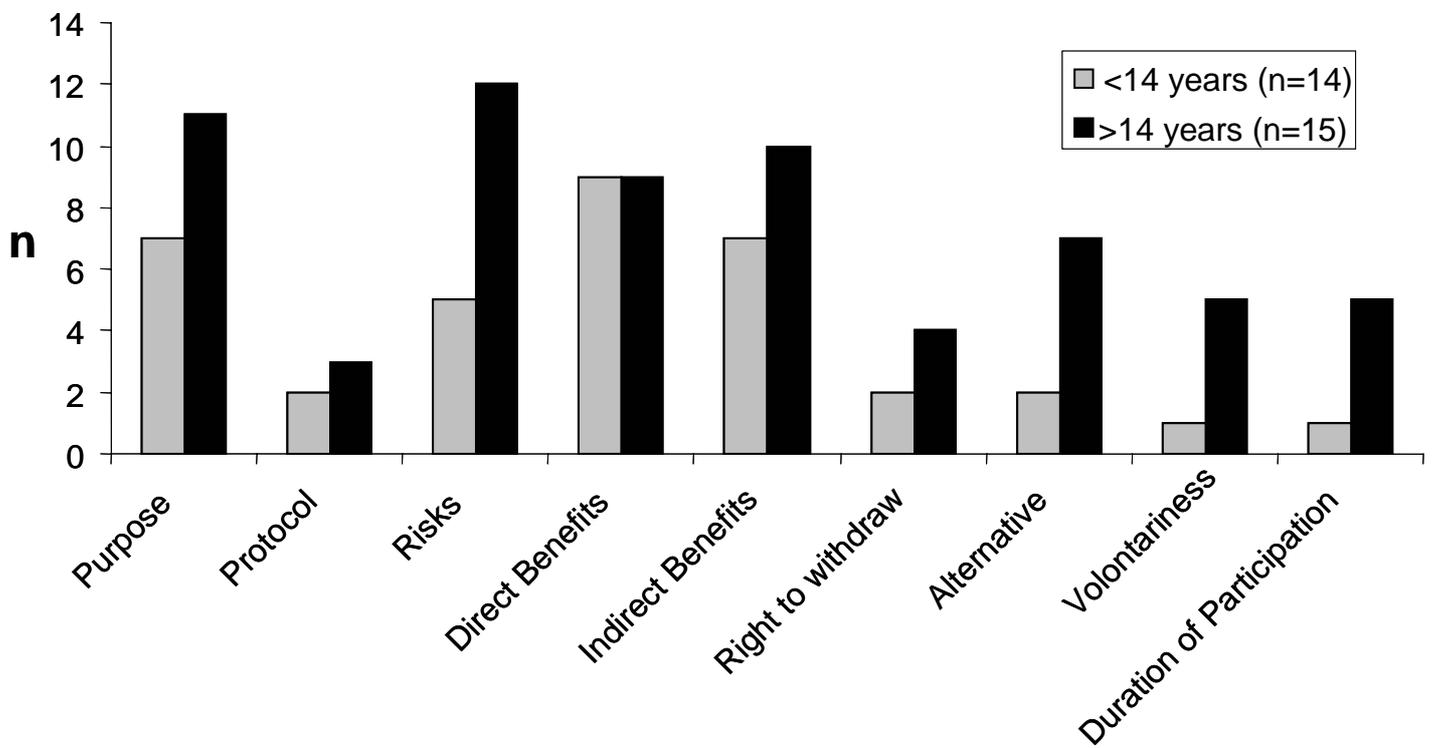


**Figure 2: Relationship between child's age and child's understanding**

A global score was calculated ranging from 0 to 9 which was the sum of the scores for each item (study purpose, methodology of the protocol, risks, direct and indirect potential benefits, the right to withdraw, duration of participation, possibility of alternative treatments, voluntariness)



**Figure 3: Items of the informed consent understood by children**



### III. Article 3

**Consentement éclairé et compréhension parentale dans les essais cliniques randomisés:  
étude prospective dans les leucémies de l'enfant**

H Chappuy<sup>1,2</sup>, A Baruchel<sup>3</sup>, G Leverger<sup>4</sup>, A Gary<sup>5</sup>, F. Doz<sup>6</sup>, J-M Tréluyer<sup>5,7</sup>

1 Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades Faculté de Médecine René Descartes, Paris, France

2 Laboratoire d'Ethique Médicale Université René Descartes, Paris, France

3 Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

4 Service d'oncologie pédiatrique, Hôpital A. Trousseau, Paris, France

5 Unité de recherche clinique, Paris centre, Paris, France

6 Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

7 Pharmacologie Faculté et Université Paris Descartes, Paris, France EA 3620

### III.1. Les objectifs de l'étude

Les deux études précédentes ont été réalisées de manière rétrospective avec un délai variable entre la demande de consentement et notre entretien. Il peut nous être reproché d'avoir évalué non seulement la compréhension mais aussi la mémorisation (complète ou partielle) des parents et des enfants pouvant créer ainsi un biais. De plus, les types de protocoles concernés ainsi que la pathologie étaient très hétérogènes.

Pour être plus homogènes, en utilisant la même méthode, nous avons voulu étudier dans le cadre d'un travail prospectif, la compréhension parentale du consentement pour une même pathologie (la leucémie aiguë) et la même catégorie d'essai (phase 3). Nous avons choisi le contexte particulier de ces études dont la proposition d'inclusion est faite pour un traitement de première intention, les parents ayant appris le diagnostic récemment.

Les objectifs principaux de notre travail étaient :

- D'étudier la compréhension par les parents de l'information reçue lors du recueil du consentement
- De chercher les éléments qui pouvaient prédire une bonne compréhension

Les objectifs secondaires de notre travail étaient de recueillir:

- Les connaissances générales sur la recherche et les essais cliniques par les parents
- Le jugement par les parents de la qualité de l'information reçue
- Et ce qui les avait amenés à prendre la décision pour que leur enfant participe à un « protocole de recherche ».

### III.2. La méthodologie de l'étude

Les enfants étaient traités dans les centres spécialisés d'hématologie de l'hôpital Saint Louis et de l'hôpital A. Trousseau.

Les parents avaient donné leur consentement pour le protocole Fralle 2000 relevant de la loi Huriet-Sérusclat. Ceux qui avaient refusé de donner leur consentement étaient également interrogés. Nous ne rencontrions pas les parents dont l'enfant était décédé.

En accord avec les médecins qui participaient à notre étude, c'était le médecin qui avait vu les parents pour une demande de consentement, qui leur proposait de participer à notre recherche. Elle était présentée comme étant réalisée par *« une psychologue qui effectue une étude auprès de parents à qui un protocole de recherche avait été proposé et qui avaient donné ou non leur consentement pour le traitement de leur enfant »*.

Après leur accord, les familles étaient vues à l'occasion de leur consultation prévue dans le cadre de leur suivi habituel, ou lors d'une hospitalisation. Ce choix était justifié pour ne pas ajouter de contraintes (temporelles et géographiques) aux parents. Nous leur rappelions les objectifs de notre recherche, que nous ne faisons pas partie de l'équipe médicale et que notre étude se réalisait sur plusieurs centres. Les parents étaient vus en entretien semi directif à deux reprises par une psychologue diplômée. Une première fois, un mois environ après la proposition d'inclusion et une deuxième fois, 5 à 6 mois plus tard. Ces entretiens avaient lieu sur place, étaient enregistrés et retranscrits intégralement « mots pour mots ».

Les canevas d'entretien semi directifs utilisés étaient les mêmes que ceux de la première étude. Le codage des entretiens a été fait par plusieurs personnes, deux psychologues et moi-même, afin de limiter au maximum la subjectivité.

Les données recueillies ont été saisies sur une base de données de type Access. Les résultats étaient exprimés en pourcentages, moyenne et écart type, médiane et valeurs minimales et maximales. Les valeurs qualitatives ont été comparées par le test de *chi*<sup>2</sup>, les valeurs quantitatives par un test de *t* et l'influence de covariables par une régression logistique.

### III.3. Résultats résumés

Trente cinq parents (81%) pensaient que les informations étaient adaptées. Huit parents (19%) ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche. Seize parents (39%) n'avaient pas compris le principe de la randomisation. La moitié des parents n'était pas capable d'expliquer le but ni le bénéfice potentiel pour leur enfant à participer à cet essai clinique. Quant à l'alternative, elle était connue d'un tiers des parents. Vingt-deux parents (52%) considéraient qu'ils « n'avaient pas eu le choix » de participer ou de ne pas participer.

### III.4. Article 3

#### **Consentement éclairé et compréhension parentale dans les essais cliniques randomisés : étude prospective dans les leucémies de l'enfant**

H Chappuy <sup>1,2</sup>, A Baruchel <sup>3</sup>, G Leverger <sup>4</sup>, A Gary <sup>5</sup>, F. Doz <sup>6</sup>, J-M Tréluyer <sup>5,7</sup>

1 Département d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades Faculté de Médecine René Descartes, Paris, France EA 3620

2 Laboratoire d'Ethique Médicale Université Paris Descartes France

3 Hématologie pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

4 Oncologie pédiatrique, Hôpital A. Trousseau, Paris, France

5 Unité de recherche clinique Paris Centre, Paris, France

6 Département d'Oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

7 Pharmacologie Faculté et Université Paris Descartes, Paris, France EA 3620

Correspondant

Hélène Chappuy

Département d'Urgences pédiatriques

Hôpital Necker Enfants Malades

149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 FRANCE

Téléphone 0144494370 FAX 0144494299

helene.chappuy@nck.aphp.fr

## **Résumé**

**Objectifs:** étudier la compréhension par les parents de l'information reçue lors du recueil du consentement dans un essai clinique de phase 3 et les motivations de leur décision.

**Patients et méthode :** étude prospective, de janvier 2005 à septembre 2006. Ont été inclus dans cette étude tous les parents ayant eu dans les centres participants une proposition d'inclusion pour leur enfant dans le protocole Fralle 2000 (leucémie aigue lymphoblastique). Les parents étaient vus en entretien semi directif à deux reprises par une psychologue diplômée (1 mois-6 mois).

**Résultats:** 51 parents ont été rencontrés et 43 entretiens réalisés. Trente cinq parents (81%) pensaient que les informations étaient adaptées. Huit parents (19%) ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche. Seize parents (39%) n'avaient pas compris le principe de la randomisation. La moitié des parents n'était pas capable d'expliquer le but ni le bénéfice potentiel pour leur enfant à participer à cet essai clinique. Quant à la notion d'alternative, elle était connue d'un tiers des parents. Vingt-deux parents (52%) considéraient qu'ils « n'avaient pas eu le choix » de participer.

**Conclusion:** si les parents étaient satisfaits de la manière dont les informations leur avaient été données, leur compréhension était le plus souvent incomplète. L'identification de facteurs qui influencent la compréhension et la décision des parents peut être importante pour développer des stratégies qui cherchent à optimiser la manière dont le consentement est recherché.

**Mots clés :** essai clinique, enfants, oncologie, consentement éclairé

## **Introduction**

Les leucémies aiguës représentent 30-35% des cancers de l'enfant. En France, l'incidence des leucémies aiguës est de 4 cas/an pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, avec un pic entre 2 et 5 ans (1). Les progrès thérapeutiques ont modifié considérablement l'évolution de ces affections qui, d'aiguës et toujours mortelles, ont maintenant une évolution très souvent favorable grâce à des traitements prolongés. Le mot de guérison peut être ainsi prononcé, la survie globale étant de 80-85%. L'organisation d'études multicentriques a contribué à ces progrès (2). La cancérologie pédiatrique est en effet une discipline en pleine évolution, où la recherche est permanente pour augmenter le taux de guérison, tout en diminuant les complications liées à des traitements souvent agressifs et non dénués de risque. Ce qui, dans d'autres disciplines pédiatriques est parfois l'exception : la recherche, est ici la règle générale dans le but d'améliorer la prise en charge des enfants. Inclure un enfant dans un essai clinique nécessite de recueillir le consentement des deux parents. Cette demande de consentement pour inclure dans un protocole de recherche un enfant atteint de leucémie n'est pas sans poser des difficultés alors que le diagnostic vient d'être annoncé. Il y a un risque de confusion entre les informations liées au diagnostic du patient et les informations liées au protocole. Le but de ce travail est d'étudier de manière prospective la compréhension par les parents de l'information reçue lors du recueil du consentement dans un essai clinique de cancérologie pédiatrique en s'appuyant sur une étude de phase 3 randomisée, le protocole FRALLE 2000 qui concerne la majorité des enfants atteints de leucémie en France. Est-il possible dans ce cadre pour les parents de comprendre les informations qui leur sont données ? La notion de consentement éclairé telle qu'elle est prévue par la loi est-elle valide ? Nous voulons aussi rechercher les éléments susceptibles d'interagir avec cette compréhension et les raisons pour lesquelles les parents ont pris leur décision.

## **Patients et Méthode**

Cette étude prospective a été menée sur 20 mois, de janvier 2005 à septembre 2006, dans les services d'hématologie pédiatriques de deux centres parisiens (les hôpitaux A. Trousseau et Saint Louis) participant au protocole FRALLE 2000. Ont été inclus dans cette étude tous les parents ayant eu dans les centres participants une proposition d'inclusion pour leur enfant dans ce protocole. Le protocole FRALLE 2000 comprend un bras standard (ou de référence) et un « bras » expérimental qui a pour but d'évaluer l'intérêt d'un allègement du traitement, permettant la même efficacité avec moins de toxicité cardiaque que le traitement standard (traitement « allégé »). Les médecins remettaient un formulaire d'information et un formulaire de consentement, ainsi qu'un schéma récapitulatif des différentes phases de traitement. En accord avec les médecins qui participaient à notre étude, c'était le médecin qui avait vu les parents pour une demande de consentement, qui leur proposait de participer à notre recherche. Nous ne rencontrions pas les parents dont l'enfant était décédé.

Après leur accord, les familles étaient vues à l'occasion de la consultation prévue dans le cadre de leur suivi habituel, ou lors d'une hospitalisation. Ce choix était justifié pour ne pas ajouter de contraintes supplémentaires temporelles et géographiques aux parents. Les parents étaient vus à deux reprises par une psychologue diplômée. Une première fois, un mois après la proposition d'inclusion et une deuxième fois, approximativement 6 mois plus tard. Ces entretiens avaient lieu sur place, étaient enregistrés et retranscrits intégralement. Les parents s'exprimaient librement, dans le cadre d'un entretien semi directif en réponse à des questions standardisées. Pour construire ces questions, nous nous sommes basés sur les textes de lois décrivant les éléments nécessaires au consentement valide (3, 4), du travail d'équipes nationales (5, 6) et internationales (7, 8). Les canevas d'entretien semi directifs ont été réalisés en collaboration avec

des psychologues, un parent d'ancien malade et les médecins investigateurs des centres impliqués dans cette étude.

Les questions suivantes étaient posées:

- « Le traitement de votre enfant a-t-il été réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche ? »  
(participation à un protocole de recherche)
- « Si le consentement que vous avez signé était pour un protocole où deux traitements différents étaient possibles, savez-vous comment a été choisi le traitement reçu par votre enfant ? Si oui, comment ? » (principe de randomisation)
- « Quel était le but de ce protocole ? » (But du protocole),
- « Qu'est ce qui était prévu pour votre enfant dans le cadre de ce protocole ? » (Déroulement du protocole)
- « Quelle était la durée approximative qu'on vous avait décrit à l'époque à propos de la participation de votre enfant dans le protocole ? » (Durée de participation)
- « Pouvez vous me décrire le ou les bénéfices attendus pour votre enfant dans le cadre de ce protocole ? » (Bénéfice individuel),
- « Pouvez-vous me décrire le ou les bénéfices possibles pour d'autres enfants, dans le cadre de ce protocole ? » (Bénéfice collectif),
- « Quels étaient les risques possibles pour votre enfant dans le cadre de ce protocole ? »  
(Risques)
- « Pouviez vous changer d'avis une fois que l'étude avait commencé ? » (Liberté de se retirer du projet à n'importe quel moment sans que la qualité des soins soit altérée)
- « Si vous n'aviez pas été d'accord pour que votre enfant participe au protocole, quels soins aurait il reçus ? » (Alternative)
- « La participation de votre enfant dans le protocole était elle volontaire ? » (Volontariat)

Afin de pouvoir dire si les parents avaient compris ces éléments, nous nous sommes référés au contenu des notices d'information du protocole FRALLE 2000. Nous avons utilisé un score de compréhension qui incluait les 9 items ci dessus: le but du protocole, le déroulement du protocole, la durée de participation, le(s) bénéfice(s) individuel(s), le(s) bénéfice(s) collectif(s), les risques, la liberté de se retirer du protocole, l'alternative et le volontariat. Chaque item était coté de 0 à 12 avec:

- 2 sous-classes si la réponse était binaire (volontariat, bénéfice collectif, liberté d'arrêter)
- 3 sous-classes si la classification était ternaire, compréhension complète, partielle, aucune (but, déroulement du protocole, bénéfice individuel, alternative, durée de participation)
- 4 sous-classes si la classification était quaternaire ; cela concernait les risques liés au protocole : aucun, moins de la moitié, plus de la moitié ou tous les risques connus des parents

Ainsi la valeur du score était comprise entre 0 et 108 (0=aucun item compris ; 108=tous les items compris).

Nous avons cherché des éléments qui pouvaient prédire une bonne compréhension de l'information reçue lors de la demande de consentement :

- le jugement par les parents de l'information reçue (satisfaits oui/non)
- la lecture de la notice d'information par les parents (oui/non)
- la recherche personnelle d'informations (oui/non)
- le « vécu » de la décision (difficile oui/non)
- le sentiment de contrôle de la décision par les parents (oui/non)
- la confiance envers le médecin (oui/non)
- l'âge de l'enfant
- la profession des parents
- la langue maternelle parlée à la maison (français oui/non)

Pour identifier les raisons pour lesquelles les parents avaient donné leur consentement, nous leur posons les questions suivantes : « Comment avez-vous vécu la décision que vous avez prise concernant la participation de votre enfant au protocole ? », « Pouvez-vous m'expliquer comment vous avez pris votre décision ? », « Quels ont été les éléments principaux de votre décision ? », « D'après vous, qui a pris la décision finale ? », « D'après vous, la relation que vous avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur votre décision ? », « Qu'attendez vous du médecin ? », « L'enfant a-t-il participé à la décision finale ? A partir de quel âge peut il y participer ? ».

Nous avons aussi testé la stabilité de la compréhension des parents entre les deux entretiens à M1 et M6.

Le codage de chaque entretien a été réalisé par deux personnes (psychologues) et revu par une troisième (pédiatre) en cas de désaccord. Les données recueillies ont été saisies sur une base de données de type Access. Les résultats étaient exprimés en pourcentages, moyenne et écart type, médiane et valeurs minimales et maximales. Les valeurs qualitatives ont été comparées par le test de chi 2, les valeurs quantitatives par un test de t et l'influence de covariables par une régression logistique.

## **Résultats**

### **Caractéristiques démographiques**

Pour les premiers entretiens, 37 mères et 14 pères ont été rencontrés (dans 8 cas, les deux parents étaient présents pour l'entretien). Pour les deuxièmes entretiens, 29 mères et 10 pères ont été rencontrés (dans 7 cas, les deux parents étaient présents pour l'entretien). Les enfants, 26 garçons et 17 filles, avaient un âge moyen de 4,49 années (ET : 2,26 ; 1,61-9,8 années). Pour 9 parents (18%), la langue française n'était pas leur langue maternelle. Trente-sept parents (72%) étaient mariés, 4 étaient divorcés (8%) et 2 (4%) étaient seuls. La fratrie était à majorité constituée de 2 enfants (n=30, 70%). Nous connaissions la profession de 47 d'entre eux : vingt parents (43%) avaient un niveau socioprofessionnel élevé (cadre, chef d'entreprise,.....), 18 (38%) intermédiaire (employés, ouvriers) et 9 sans profession (19%).

### **Caractéristiques des entretiens**

Nous avons réalisé 43 premiers entretiens. Pour les seconds entretiens, nous en avons réalisés 32 : nous avons eu 6 refus et 5 perdus de vue (poursuite de la prise en charge dans un autre centre). La durée moyenne des premiers entretiens était de 52,3 minutes (15-120 minutes ; ET : 19,8) et de 39,4 minutes (15-75 minutes ; ET : 16,6) pour les deuxièmes. Le délai moyen entre la demande de consentement et nos premiers entretiens était de 33 jours (25-64 jours ; ET : 5,94) et pour les deuxièmes entretiens de 8,65 mois (5-14 mois ; ET : 2,2).

### **Jugement de l'information:**

- La plupart des parents (n=38, 88%) avaient été reçus ensemble lors de la demande de consentement. Pour cinq d'entre eux, un seul parent avait reçu les informations (séparation géographique, famille monoparentale). Le délai moyen qu'ils avaient eu pour donner leur réponse était de 4,56 jours (1-21 jours ; ET : 4,37). Pour la majorité des parents (35/43), un délai

supplémentaire n'était pas considéré comme utile par aucun des parents. Trente et un parents (72%) avaient lu en totalité ou en partie la notice d'information.

- Tous les parents étaient satisfaits des explications données par le médecin. Trente cinq parents (81%) pensaient que les informations données au cours de la discussion du consentement étaient suffisantes, 7 parents (16%) déclaraient avoir reçu « trop » d'informations et 1 parent (2%) « pas assez ». Concernant la qualité de l'information, 40 parents se sont exprimés : pour 16 d'entre eux (40%) les informations étaient complexes (termes médicaux).

- Nous avons recueilli 41 réponses pour la recherche personnelle d'information : dix-neuf parents (46%) ne l'avaient pas fait, les autres (54%) ayant cherché des informations pour la grande majorité d'entre eux (19/22) sur la maladie et non pas sur le protocole lui-même (3/22). Leur principale source d'information était l'internet.

### **Compréhension des parents :**

Huit parents (19%) confondaient le consentement pour les soins et le consentement pour la recherche, alors qu'ils avaient donné leur accord pour inclure leur enfant dans le protocole de recherche FRALLE.

Dix parents (23%) ne savaient pas qu'il y avait eu une randomisation et 6 (14%) savaient que la randomisation existait mais ne pouvaient pas nous l'expliquer. Le **tableau 1** décrit des exemples d'expressions des parents à propos du principe de randomisation.

La **figure 1** résume la compréhension des différents items inclus dans le score décrit dans le chapitre méthode et la **figure 2**, la compréhension détaillée des différents items.

Concernant les risques, les parents en ont tous cité au moins un, un seul parent a pu tous les citer (2%). Vingt-cinq parents (60%) pouvaient en citer moins de la moitié, 16 parents (38%) pouvaient en citer plus de la moitié. Les risques les plus souvent cités étaient la chute des cheveux et les risques cardiaques.

Les parents qui avaient compris la participation de leur enfant au protocole FRALLE 2000, la signification de la randomisation et ceux qui disaient avoir eu le contrôle de la décision d'inclusion avaient un score de compréhension plus élevé: respectivement  $43,5 \pm 3,96$  versus  $67,1 \pm 2,22$  ( $p < 0,0001$ ) ;  $48,4 \pm 3,35$  versus  $70,4 \pm 2,00$  ( $p < 0,0001$ ) et  $52,9 \pm 3,12$  versus  $69,2 \pm 2,54$  ( $p < 0,001$ ).

Il n'a pas été mis en évidence d'influence des données sociodémographiques, de la langue maternelle, de l'âge de l'enfant, de la satisfaction sur l'information reçue, de lecture de la notice d'information, du « vécu » de la décision, ni de la confiance envers le médecin.

La compréhension des parents était stable, il n'y avait pas de différence significative entre le score de compréhension à M1 et à M6.

#### **Facteurs décisionnels :**

A la question « comment avez-vous vécu la décision ? », 22 parents (52%) avaient vécu cela comme « n'ayant pas eu le choix ». Huit parents (19%) disaient que ça avait été difficile pour eux, 24 parents (57%) que ça avait été une décision logique, rationnelle.

A la question « quel ont été les éléments principaux de votre décision ? », les réponses les plus souvent citées étaient la confiance envers l'équipe médicale ( $n=29$ , 67%), le bénéfice possible pour d'autres enfants ( $n=16$ , 37%), l'accès au meilleur traitement possible pour leur enfant ( $n=13$ , 30%).

Pour la majorité des parents ( $n=30$  ; 71%), ils avaient le contrôle de la décision, et pour les autres c'était soit avec le médecin ( $n=3$ , 8%) soit le médecin seul ( $n=9$ , 21%). Vingt-trois parents (57%) ont dit que la relation qu'ils avaient avec le médecin qui proposait le protocole intervenait dans leur décision.

Les qualités attendues par les parents du médecin qui leur faisait une demande de consentement étaient sa sincérité et la transparence de l'information (n=22, 51%), sa compétence (n=19, 44%), sa disponibilité (n=14, 33%) et son humanité (n=9, 21%).

**Place de l'enfant dans le processus de consentement :**

D'après leurs parents, 36 enfants (84%) avaient été informés sur la maladie mais seulement 3 sur le protocole (7%). C'était les parents et le médecin conjointement qui informaient l'enfant (n=19 ; 56%), uniquement les parents (n=8 ; 23%) ou uniquement le médecin (n=7 ; 21%).

Aucun enfant n'avait participé à la décision finale.

**Proposition des parents :**

Lorsque nous posons la question « avez-vous des suggestions à faire à propos de ce processus de consentement ? », 10 parents se sont exprimés, leurs réponses portant essentiellement sur les modalités de l'information (**tableau 2**).

## **Discussion**

Il apparaît ainsi une discordance entre la compréhension incomplète par les parents des informations reçues et la satisfaction quasi-totale de la manière dont ils avaient été informés par le médecin. La moitié des parents avaient éprouvé le besoin de rechercher des informations complémentaires mais plus sur la maladie elle-même que sur le protocole FRALLE 2000. Nos résultats sont similaires à ceux de MJ Kupst (9) et à ED Kodish (10) avec seulement 13% de parents qui trouvaient qu'il y avait trop d'informations au moment de la proposition du protocole. MJ Kupst (9) a retrouvé comme nous une discordance entre la satisfaction exprimée par les parents concernant le processus de consentement et la mauvaise compréhension du protocole. La satisfaction de l'information reçue par les parents n'est pas garante d'une bonne compréhension. Dans une situation idéale, les parents qui ont donné leur consentement devraient avoir compris complètement tous les éléments inclus dans le formulaire de consentement. En réalité, la compréhension est différente en fonction des items examinés : ainsi les parents avaient dans leur majorité, bien compris la possibilité d'un bénéfice potentiel pour les autres enfants, la notion de volontariat, la possibilité d'arrêter et moins bien compris les notions qui faisaient appel aux données intrinsèques du protocole, c'est-à-dire les buts, les différentes phases, les risques, l'alternative et même les bénéfices potentiels pour leur enfant. La moitié des parents ne voyaient aucun but ni bénéfice pour leur enfant à participer à cet essai clinique.

Les parents donnent leur accord pour que leur enfant fasse partie d'un essai clinique en disant souvent qu'ils n'avaient pas toujours eu le choix. Non pas en raison d'une contrainte par le médecin mais parce que la possibilité d'une amélioration de la prise en charge d'autres enfants atteints de la même maladie représente pour eux une obligation morale. Le bénéfice potentiel pour d'autres enfants tient en effet une part non négligeable dans la décision des parents. Dans une étude menée en Angleterre (11), des parents qui avaient donné leur consentement pour un

essai randomisé (traitement d'une pneumopathie) étaient interrogés à l'aide de questionnaires. Les résultats ont montré que leur motivation principale était d'accroître les connaissances médicales. Dans l'étude rétrospective de R. Levi menée en oncologie auprès de 22 parents (12), les raisons pour lesquelles ils avaient accepté étaient majoritairement soit d'aider les autres enfants (23%) soit de disposer du meilleur traitement possible (23%). La confiance dans le médecin est aussi un élément central dans leur décision plus que leur connaissance du protocole. Comme nous pouvons le voir grâce aux réponses des parents, ils attendent du médecin transparence et sincérité.

Apporter une information conséquente ne suffit pas à la faire comprendre aux parents, mais insister sur certains éléments permettrait peut-être de l'améliorer. Dans notre étude, les parents qui avaient parfaitement compris le principe de randomisation, comprenaient mieux les autres éléments du protocole, comme si c'était une « amorce déclencheuse » à leur compréhension. Kodish (13) a retrouvé des résultats similaires en enregistrant la demande de consentement et en interrogeant les parents 48 heures après. Alors que les médecins avaient expliqué la randomisation dans 83% des cas, la moitié des parents n'avaient pas compris cet élément. Des auteurs américains (14) rapportent la perception de la randomisation de 192 parents qui avaient soit accepté soit refusé la randomisation. Les parents dans les deux groupes avaient mal compris le principe de randomisation. Ceux qui avaient accepté, pensaient que la randomisation offrait la meilleure opportunité de traitement, permettait d'aider les autres enfants et trouvaient cette mesure moins effrayante que les parents qui avaient refusé le protocole.

D'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant favoriser une mauvaise compréhension des informations par les parents, comme le niveau socioéconomique et la langue maternelle (10, 15, 16, 17, 18). Dans notre étude nous n'avons pas trouvé d'influence de ces variables. Il existe très peu d'études en pédiatrie sur l'évolution de la compréhension de la

randomisation des parents dans le temps. RN Greenley (19) a montré que la majorité des parents avaient une stabilité dans leur compréhension de la randomisation aux deux entretiens réalisés (J2 et M6) comme nous l'avons retrouvé. Une étude faite par CM Simon et al (15) a comparé le consentement entre des patients adultes et des parents d'enfant malade. Les auteurs ont trouvé que les patients adultes tendaient à être mieux informés et interagissaient davantage avec leur médecin. Les parents quant à eux, demandaient plus d'informations sur les chances de survie, la notion de randomisation, le bénéfice collectif et le volontariat. Malgré ces précisions, les parents comprenaient moins bien que les patients adultes. Les auteurs suggéraient que cette différence provenait d'une charge émotionnelle et psychologique plus forte en pédiatrie.

Si une minorité de parents de notre étude a fait des propositions pour l'avenir, leurs remarques méritent une attention toute particulière. Les parents insistent sur le fait que les informations devraient être données à des temps différents afin de distinguer celles concernant les soins de celles concernant le protocole. La notion de « therapeutic misconception » a été retrouvée dans la recherche clinique tant chez l'adulte (20, 21) que chez l'enfant (13). Angiolillo et al (22), dans le cadre du traitement de la leucémie aiguë, a proposé ainsi une approche en plusieurs étapes du processus de consentement. Le pourcentage de parents qui avaient mieux compris les informations et notamment la randomisation, était plus important dans le groupe avec consentement en plusieurs étapes (avant le début du traitement et avant la randomisation). Il insistait sur le fait que demander un consentement à des moments différents, favorise l'échange d'informations et renforce le choix des parents de participer à un essai clinique.

L'identification de facteurs qui influencent la compréhension et la décision des parents peut être importante pour développer des stratégies qui cherchent à optimiser l'environnement et la manière dont le consentement est recherché, pour augmenter la compréhension des parents et

pour s'assurer que les droits de toute personne se prêtant à la recherche biomédicale soient protégés.

### **Remerciements**

Ce travail a reçu le soutien financier d'un Contrat d'Initiation à la Recherche Clinique (DRRC APHP).

Nous remercions les parents qui ont accepté de participer à notre étude et qui ont permis de faire ce travail. Nous remercions également les médecins investigateurs membres de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE).

## Références

1. Registre national des leucémies de l'enfant. 1990-1999 : [ifr69.vjf.inserm.fr/~webu170/registre.htm](http://ifr69.vjf.inserm.fr/~webu170/registre.htm)
2. Pui C. Childhood Leukemias. Cambridge, England : Cambridge University Press ; 1999 :297.
3. France. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (modifiant notamment la loi Huriet relative à la recherche biomédicale, intégrée pour cette partie au Code de la santé publique, articles L. 1121-1 et suivants), JO République Française du 11 août 2004, [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
4. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, JOCE n° L 121, 1er mai 2001.
5. V Signorelli. Le consentement parental aux essais cliniques de phase I en oncologie pédiatrique. Chronique d'un consentement annoncé ? DEA d'Ethique Médicale et Biologique, Université René Descartes, Paris V, Promotion 1996-1997.
6. C Aubert-Fourmy. Information, consentement et refus de l'enfant dans la recherche biomédicale. Archives de Pédiatrie 2000 ; 7 suppl 2 : 159-61.
7. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand ? (Part I) Parental consent for children participating in clinical Anesthesia and Surgery research. Anesthesiology 2003; 98:603-8.
8. Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent for research : a comparison between parents and investigators. Paediatric Anaesthesia 2002 May; 12(4):332-6.

9. Kupst MJ, Patenaude AF, Walco GA, Sterling C. Clinical trials in pediatric cancer: parental perspectives on informed consent. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Oct;25(10):787-90.
10. Kodish ED, Pentz RD, Noll RB, Ruccione K, Buckley J, Lange BJ. Informed consent in the Childrens Cancer Group: results of preliminary research. *Cancer.* 1998 Jun 15;82(12):2467-81.
11. Sammons HM, Atkinson M, Choonara I, Stephenson T. What motivates British parents to consent for research? A questionnaire study. *BMC Pediatr.* 2007 Mar 9;7:12.
12. Levi R, Marsick R, Drotar D, Kodish E. Diagnosis, disclosure and informed consent: learning from parents of children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2000; 22 (1): 3-12.
13. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccione K, Lange B, Angiolillo A, Pentz R, Zyzanski S, Siminoff LA, Drotar D. Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA.* 2004 Jan 28;291(4):470-5.
14. Wiley FM, Ruccione K, Moore IM, McGuire-Cullen P, Fergusson J, Waskerwitz MJ, Perin G, Ge J, Sather HN. Parents' perceptions of randomization in pediatric clinical trials. Children Cancer Group. *Cancer Pract.* 1999 Sep-Oct;7(5):248-56.
15. Simon CM, Siminoff LA, Kodish ED, Burant C. Comparison of the informed consent process for randomized clinical trials in pediatric and adult oncology. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2708-17.
16. Simon C, Eder M, Raiz P, Zyzanski S, Pentz R, Kodish ED. Informed consent for pediatric leukemia research: clinician perspectives. *Cancer* 2001 Aug 1;92(3):691-700.

17. Simon C, Zyzanski SJ, Eder M, Raiz P, Kodish ED, Siminoff LA. Groups potentially at risk for making poorly informed decisions about entry into clinical trials for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2173-8.
18. Miller VA, Drotar D, Burant C, Kodish E. Clinician-parent communication during informed consent for pediatric leukemia trials. *J Pediatr Psychol*. 2005 Apr-May;30(3):219-29. Epub 2005 Feb 23.
19. Greenley RN, Drotar D, Zyzanski SJ, Kodish E. Stability of parental understanding of random assignment in childhood leukemia trials: an empirical examination of informed consent. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):891-7.
20. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1987 Apr;17(2):20-4.
21. Horng S, Grady C. Misunderstanding in clinical research: distinguishing therapeutic misconception, therapeutic misestimation, and therapeutic optimism. *IRB*. 2003 Jan-Feb;25(1):11-6.
22. Angiolillo AL, Simon C, Kodish E, Lange B, Noll RB, Ruccione K, Matloub Y. Staged informed consent for a randomized clinical trial in childhood leukemia: impact on the consent process. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):433-7.

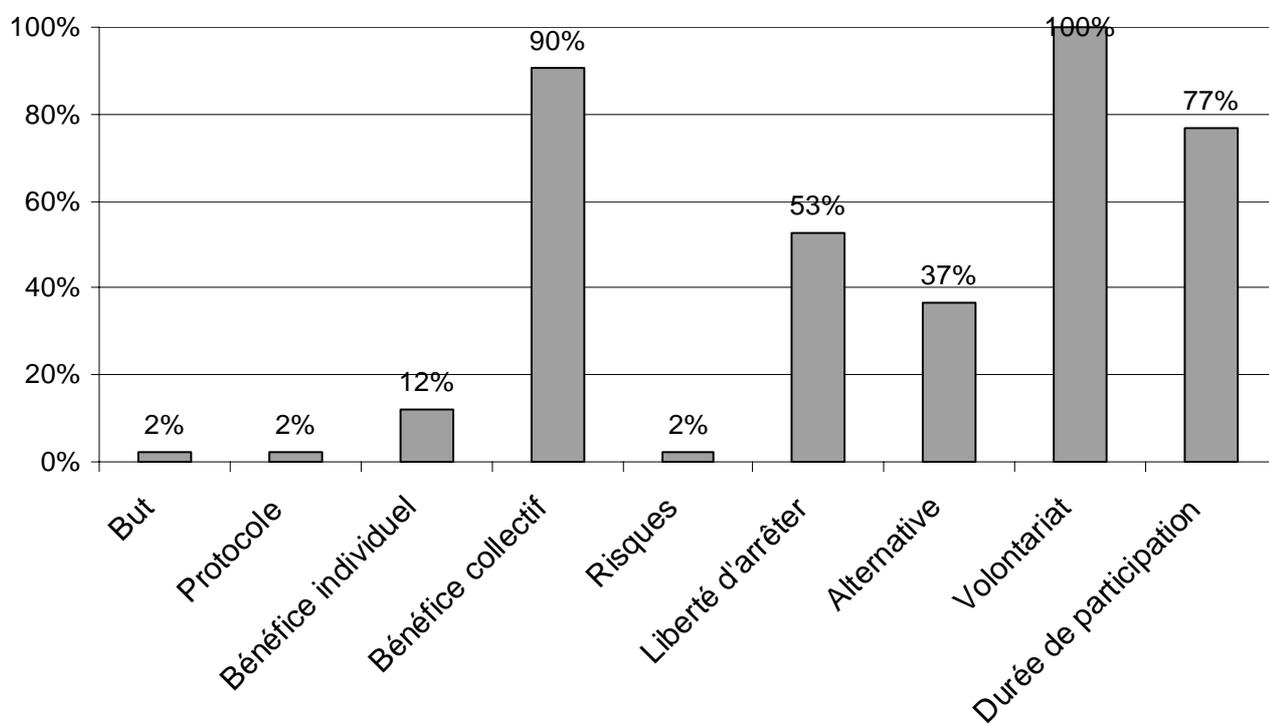
**Tableau 1: Exemples d'expressions des parents pour décrire la randomisation**

<p><b>"Scientifique"</b></p> <p>« J'ai compris qu'il fallait que ce soit complètement « random », randomisé... qu'on avait 50 % de chances qu'elle ait ce médicament et 50 % de chances qu'elle l'aura pas. »</p> <p>« Ça correspondait surtout à savoir s'il allait avoir les anthracyclines, le fameux choix en fait qu'on a fait d'accepter ou pas le tirage au sort. »</p>
<p><b>"Ordinateur"</b></p> <p>« Enfin il y a deux groupes d'enfants, un qui la reçoit, l'autre qui la reçoit pas et c'est l'ordinateur qui choisit»</p> <p>« Quand on nous a parlé de randomisation, on se demandait même comment c'était tiré au sort et puis on nous a expliqué qu'apparemment c'était un ordinateur tout à fait indépendantisé. »</p> <p>« Ce sera avec ou sans et c'est pas nous qui choisissons, c'était un ordinateur»</p>
<p><b>"Loterie"</b></p> <p>« On a un peu de mal à comprendre que la santé de notre fille soit un peu jouée aux dés. »</p> <p>« Moi ce qui me gênait si vous voulez, je veux bien signer pour quelque chose mais avoir la certitude que ce que j'ai choisi... et je veux bien signer pour ce traitement mais pas pour le pile ou face quoi, c'était ça qui me gênait. »</p> <p>« C'est vrai que ça m'a fait sourire, je me suis dit c'est pas un loto quand même ! »</p> <p>« C'est au petit bonheur la chance. »</p> <p>« Même le concept de randomisation que je ne connaissais pas, quand j'ai vu qu'il y avait un tirage au sort j'ai dit « Bon Dieu c'est quoi cette histoire ! » je pensais que c'était une blague! Parce que le tirage au sort, ça fait loto. »</p> <p>« On s'est dit : c'est la roulette russe quoi ! On a un peu peur de servir de cobaye. »</p>

**Tableau 2 : Propositions des parents**

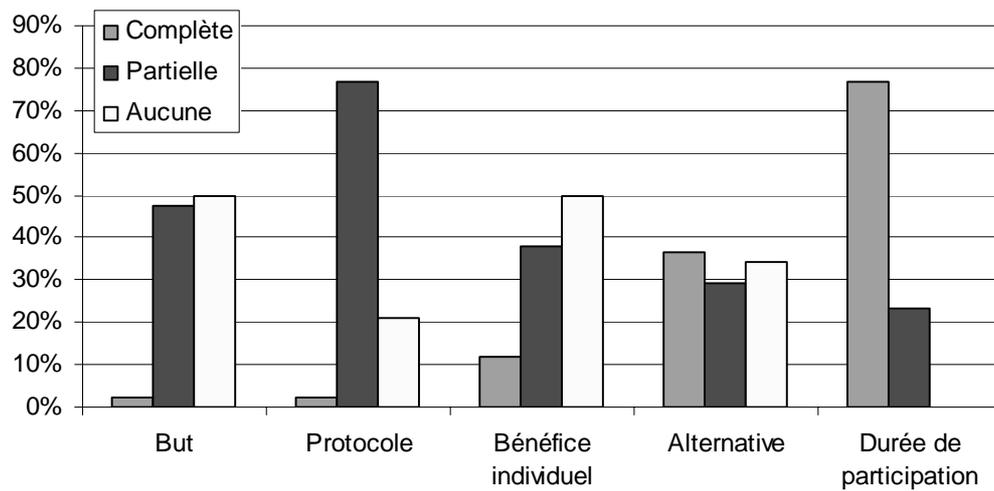
<b>Parent 1</b>	"Donner l'information en deux temps (maladie puis protocole) avec 2-3 jours entre les deux pour pouvoir assimiler."
<b>Parent 2</b>	"Faire un consentement en deux temps : un pour le protocole général avant le début du traitement et un juste avant la randomisation."
<b>Parent 3</b>	"Faire un entretien spécifique au consentement, à part avec un seul intervenant".
<b>Parent 4</b>	"Avoir plus d'informations aussi bien à l'oral qu'à l'écrit (critique le « paternalisme » français)"
<b>Parent 5</b>	"Je trouve que c'est bien de voir les parents séparément parce qu'on n'ose peut-être plus poser des questions et puis oui, je pense que c'est mieux individuellement pour après confronter..."
<b>Parent 6</b>	"Ne pas donner toutes les informations d'un seul coup, que les choses soient claires, comprises et assimilées pour prendre la décision et donner son avis. Utilité d'un schéma pour l'enfant avec la notion du temps"
<b>Parent 7</b>	"Avoir le détail des phases un peu plus tôt parce qu'on se projette"
<b>Parent 8</b>	"Schéma expliquant de manière plus concrète l'organisation au quotidien (jours d'hospitalisation...)"
<b>Parent 9</b>	"Renvoyer les parents sur des outils pratiques type documentation et donner un petit glossaire, lexique pour les aider à s'adapter aux termes médicaux. Encourager les parents à contacter leur médecin traitant pour éventuellement lui demander un avis Aller vers une participation des ados à la signature du protocole"
<b>Parent 10</b>	"Donner un petit dossier à l'enfant avec des éléments sur son traitement."

**Figure 1 : Pourcentage de parents ayant compris totalement chacun des items du score de compréhension**

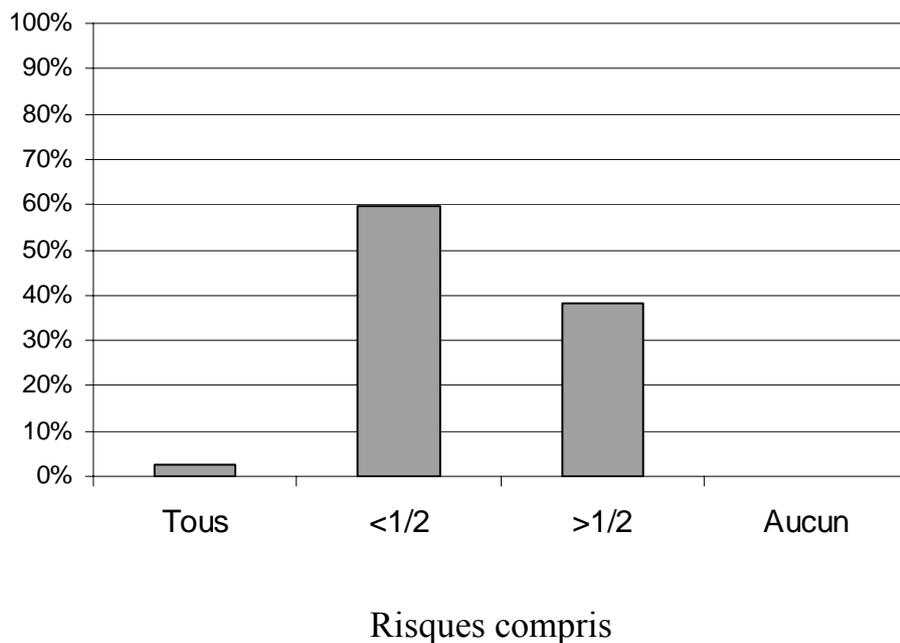


**Figure 2 : Compréhension détaillée des différents items (2A items à classification ternaire, 2B quaternaire)**

2A



2B



TROISIEME PARTIE

LA DISCUSSION

## I. LE PRINCIPE DE PRECAUTION

Au cours des dernières décennies, le principe de précaution a été érigé progressivement au rang de doctrine politico-juridique de contrôle des outils de production à travers la rédaction de différents textes nationaux et internationaux (par exemple la Déclaration de Rio sur l'Environnement et le Développement). La vocation initiale d'un tel principe a été de réguler l'activité des promoteurs de nouvelles technologies en fonction de leurs conséquences sur l'environnement. Ce principe entre dans le droit communautaire en 1992 à Maastricht, où il assigne à l'Union Européenne l'obligation de promouvoir une croissance durable en protégeant l'environnement. Son application s'étend à « la protection de la santé des personnes » (2 février 2000). Ce principe entre dans le droit français en 1995 dans le cadre du code rural (Loi Barnier article 200-1) : « *...le principe de précaution, selon lequel en l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable* ».

Le principe de précaution peut-il s'appliquer à la médecine ?

En médecine, le fait qu'une action comporte potentiellement un risque ne saurait être un motif suffisant pour ne pas l'accomplir. Ce serait exposer le patient à un risque vital que de vouloir lui épargner de moindres dommages. La toxicité d'une

thérapeutique est souvent le revers du surcroît d'efficacité offert par une nouvelle technique médicale. Le principe de précaution défini comme la probabilité qu'un acte médical se complique et conduise à un dommage, impose une discussion « contractuelle » des avantages et inconvénients des différentes options thérapeutiques.

Le Comité Consultatif National d'Ethique recommande dans son emploi comme il l'indique dans son avis de septembre 2003 sur la transposition de la directive européenne (48) que « *dans l'information on doit communiquer les risques graves et irréversibles connus mais les risques éventuels ne réclament d'autre précaution que celle d'avoir été correctement évalués. L'important est l'exigence de la transparence, non de mise en exergue de l'incertitude* ».

## II. LE CONSENTEMENT ECLAIRE EST-IL VRAIMENT ECLAIRE ?

### II.1. La compréhension des parents n'est pas uniforme

Dans une situation idéale, les parents qui ont donné leur consentement devraient avoir complètement compris le but, le déroulement et les détails thérapeutiques de l'essai clinique. En réalité, la compréhension est différente en fonction des items examinés.

Lorsqu'on regarde les résultats de nos études et ceux publiés par d'autres auteurs, on peut dire que généralement les parents comprennent bien la liberté d'arrêter et le volontariat. Ces deux notions sont évidemment essentielles mais

sont d'ordre général. Les parents comprennent difficilement le but du protocole, le déroulement du protocole, la randomisation et l'alternative possible. En revanche, pour les bénéfices que ce soit pour leur propre enfant ou pour les autres enfants, les risques possibles et la durée de participation à la recherche, la compréhension est variable d'une étude à l'autre et semble dépendre de la pathologie et/ou du protocole de recherche.

Dans une étude menée en anesthésie pédiatrique (47), grâce à des entretiens semi directifs (411 consentements et 94 refus), les parents avaient une moins bonne compréhension du but (58%), des bénéfices pour leur enfant (57%) et du déroulement du protocole (53%) que des autres items. Les parents qui avaient refusé de participer au protocole avaient une moins bonne compréhension des différents items que ceux qui avaient accepté de participer. Dans une étude qualitative menée auprès de parents qui avaient donné leur accord pour une étude multicentrique sur l'oxygénation extracorporelle (ECMO) chez des nouveau-nés, les parents avaient une mauvaise compréhension de la nature de la recherche et 12 parents sur 21 connaissaient le principe de la randomisation (49). Dans une autre étude (50), le principe de la randomisation et les risques étaient moins souvent retenus par les parents que les autres aspects du protocole (but, liberté d'arrêter, signature): les auteurs attribuaient cela à la confiance qu'avaient les parents envers le médecin.

## II.2. Quels sont les facteurs prédictifs de leur compréhension ?

### II.2.1. La « Therapeutic misconception »

La « therapeutic misconception » que l'on peut traduire par « malentendu thérapeutique », a été retrouvée dans la recherche clinique tant chez l'adulte (51,52) que chez l'enfant (53). Elle représente la confusion entre les soins et la recherche.

Dans nos différentes études, nous retrouvons la même proportion de parents qui n'ont pas compris qu'ils donnaient leur accord pour un protocole de recherche (15-20%) et ceux pour qui la randomisation n'avait pas été comprise (40%). Pour ces parents, il était clair que le traitement qu'on leur proposait était le seul traitement indiqué pour sauver leur enfant, la décision leur échappait, ils ne comprenaient même pas pourquoi on leur demandait de faire un choix et notre entretien était dominé par la maladie de l'enfant. Ces parents n'avaient pas de « profil » sociodémographique particulier. Un autre exemple, dans l'étude rétrospective de R. Levi (54) menée en oncologie auprès de 22 parents qui témoignaient de leur expérience, la plupart d'entre eux ne verbalisait pas clairement une distinction entre les informations concernant leur participation à un essai clinique et celles sur les options de traitement et autres aspects de la prise en charge de la maladie de leur enfant. Dans les essais cliniques randomisés, les parents peuvent espérer que leur enfant soit randomisé pour

avoir le meilleur traitement, croyance excessive et infondée dans les bénéfices que procure la recherche, alors même que « *la légitimité de la recherche sur l'homme ne se fonde pas sur le bénéfice que le sujet qui s'y prête en tirerait, mais bien au contraire sur l'incertitude que l'essai va s'efforcer de lever* ». (François Lemaire. Rapport sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi Huriet à la directive européenne.) Dans notre étude, ces deux éléments, c'est-à-dire la compréhension de la participation à la recherche et du principe de randomisation étaient associés à une meilleure compréhension globale des parents.

Certains auteurs vont plus loin dans l'analyse de la confusion entre les soins et la recherche (52). Ils distinguent les notions de « therapeutic misconception », « therapeutic misestimation » et « therapeutic optimism », en insistant sur le fait que dans la littérature scientifique, il existe souvent une confusion entre ces 3 aspects. Comme nous l'avons vu précédemment, la « therapeutic misconception » ou « malentendu thérapeutique » représente la confusion entre les soins et la recherche, les patients pouvant avoir bien estimé la balance bénéfice/risques. Pour les auteurs, elle n'est pas tolérable, sauf dans le cadre des essais de phase III où les modifications sont peu différentes de la prise en charge habituelle.

Par contre dans la « therapeutic misestimation » ou « mauvaise estimation thérapeutique », les patients savent que le traitement entre dans le cadre de la

recherche, mais ils surestiment les bénéfices attendus et sous-estiment les risques potentiels.

Concernant « l'optimisme thérapeutique » c'est-à-dire l'espoir dans le traitement au-delà des informations fournies, les auteurs insistent sur le fait qu'il est très difficile de distinguer si le patient a mal compris les bénéfices ou s'il a simplement adopté un regard optimiste sur son traitement. Cette dimension inhérente à la maladie ne compromet pas l'autonomie du patient.

Propositions de stratégies pour les investigateurs (52)

<b>Concepts</b>	<b>Facteurs qui augmentent une mauvaise compréhension</b>	<b>Stratégies pour éviter une mauvaise compréhension</b>	<b>Situation où une mauvaise compréhension peut être tolérée</b>
<b>"Therapeutic misconception" (malentendu thérapeutique)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- études proches de la prise en charge habituelle</li> <li>- peu d'options thérapeutiques</li> <li>- proposition du protocole faite par le médecin habituel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- description précise des différences recherche/soins</li> <li>- discussion des alternatives et du volontariat</li> <li>- vérification de la compréhension du patient pour le but et le déroulement du protocole</li> <li>- si possible, proposition par un médecin non investi dans les soins quotidiens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- essai de phase III</li> <li>- risques très faibles avec bénéfices personnels escomptés très importants</li> </ul>
<b>"Therapeutic misestimation" (mauvaise estimation thérapeutique)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- études avec très peu de bénéfices attendus</li> <li>- espoir important dans le traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- informations précises sur la probabilité bénéfice/risques, si possible</li> <li>- distinction claire entre l'incertitude par manque de résultats et celle associée aux incertitudes scientifiques</li> <li>- comparaison bénéfices et risques des autres options thérapeutiques</li> <li>- vérifier la compréhension du patient pour les risques et les bénéfices</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- quand la mauvaise estimation est peu importante ou n'est pas le facteur principal de décision</li> </ul>

Kodish (53) a fait plusieurs propositions pour éviter ce phénomène: apporter des explications claires sur la différence entre le traitement qui intervient dans le protocole et le traitement de référence, s'assurer de la bonne compréhension des parents et apporter des explications supplémentaires si besoin.

Cette distinction n'explique pas à elle seule la disparité de la compréhension des parents.

### **II.2.2. Les facteurs prédictifs autres que la « therapeutic misconception »**

Une équipe anglaise (55) a mené en 1998 une étude de la littérature sur les différentes méthodes d'obtention d'un consentement et a décrit les effets de l'information sur la compréhension. Elle a plus particulièrement étudié 14 articles (7 scénarios et 7 situations réelles), un seul d'entre eux concernait la pédiatrie (nouveau-nés). Davantage d'informations était en général associée à une meilleure perception de la nature de la recherche, de la notion de volontariat, de la liberté d'arrêter et des alternatives. Cependant, un excès d'informations pouvait être source de confusion pour les patients. En revanche, les résultats étaient contradictoires concernant l'effet de l'information sur la compréhension de la randomisation- parfois davantage d'information était associée à une meilleure compréhension et parfois non. D'après les auteurs, cela pouvait être le reflet de la manière dont la randomisation avait été expliquée aux patients,

s'agissant d'un concept abstrait par rapport aux autres éléments. Il est possible qu'une même formulation du concept facilite la compréhension pour certains et l'obscurcisse pour d'autres. Il y avait une interaction évidente entre l'anxiété et la connaissance- un haut niveau de connaissance était associé de manière significative à un niveau d'anxiété plus faible, quel que soit la méthode d'information. Pour une autre équipe (47), une meilleure compréhension était associée à la perception par le patient de la clarté de l'information reçue (ce que nous avons également montré dans notre premier article), à l'attention des parents apportée aux explications du médecin, à la relecture des documents et lorsque c'était un « non-médecin » qui avait expliqué le protocole de recherche. Ce dernier aspect ne trouve pas encore d'explications, même si plusieurs auteurs en font la remarque.

L'effet de l'information sur la compréhension des parents est difficile à évaluer vraiment : les parents sont majoritairement satisfaits, cela correspond à leur attente mais en réalité quelle information ont-ils reçue? On peut citer Jenkins V (56) qui a analysé chez les adultes, les explications données par le médecin investigateur, sur la randomisation pendant le processus de consentement. Le mot de randomisation était prononcé dans 62% des cas. Des analogies étaient utilisées pour l'expliquer dans 34% des cas.

D'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant favoriser une mauvaise compréhension des informations par les parents, comme l'état de stress

psychologique, le niveau socioéconomique, la communication et la langue. Par exemple, dans deux études (57, 58), les médecins investigateurs rapportaient que l'état « de choc » des parents ayant appris le diagnostic pour leur enfant était le principal obstacle pour obtenir un consentement valide et que ce processus de consentement pouvait ajouter un facteur supplémentaire d'angoisse pour les parents. Comme le déclaraient plusieurs parents dans notre étude: « *C'est incroyable que la demande de participer à la recherche se fasse en même temps que le diagnostic de la maladie. On est dans un tel état qu'il nous est impossible de prendre une décision de cet ordre.* » ; « *On m'a parlé cancer, j'ai vu la mort ! La décision le tout pour le tout pour sauver mon enfant de cette sale maladie. J'ai vécu ça comme un robot, on fait ça la peur au ventre. Dans la tête l'objectif, c'est vaincre la maladie et sauver mon enfant, on me dit de faire ça, je le fais ! C'est comme un réflexe* ». Une étude faite par CM Simon et al (59) a comparé le consentement entre des patients adultes et des parents d'enfant malade. Les patients adultes tendaient à être mieux informés et interagissaient davantage avec leur médecin. Les parents quant à eux, demandaient davantage d'informations sur les chances de survie, la notion de randomisation, le bénéfice collectif et le volontariat. Malgré ces précisions, les parents comprenaient moins bien que les patients adultes. Les auteurs émettaient l'hypothèse que cette différence provenait probablement de l'impact plus important d'une charge émotionnelle et psychologique en pédiatrie. Dans une étude prospective (60), les

auteurs ont montré que le faible statut socioéconomique des parents était un facteur prédictif négatif pour la communication avec le médecin, leur compréhension de l'information et le sentiment de contrôle de leur décision. Par ailleurs, lorsque un investigateur anglophone expliquait le protocole à des parents non anglophones, il expliquait moins souvent le principe de la randomisation, de la liberté d'arrêter (61). Ces parents posaient moins de questions au médecin. C'est une piste intéressante. Est-ce une crainte du médecin investigateur de voir perdre une possibilité d'inclusion ?

Dans nos différents travaux, nos populations sont assez homogènes. Nous n'avons pas pu démontré que la langue parlée pouvait intervenir. On peut se poser la question de savoir s'il y a une sélection de la part des médecins vis-à-vis de ces parents, ce que certaines associations de malades décrivent comme « le droit à l'essai ».

### **II.3. La lourde tâche du médecin en terme de communication**

Une enquête américaine a souligné les difficultés de communication entre le médecin et le malade : 42% des médecins impliqués dans un essai disent ne pas savoir quel niveau d'information souhaite le malade (62). Des auteurs australiens (63) rapportent que le médecin investigateur oriente rarement son entretien vers une décision partagée (24%), la randomisation n'est expliquée que pour 46% des

consultations, et il explicite le choix entre les différentes options de traitements que dans 32% des cas. Dans une étude en anesthésie (46) menée auprès de 184 parents (147 consentements ; 37 refus) et 38 médecins investigateurs, il leur était demandé de classer les éléments qui leur paraissaient les plus importants à comprendre pour donner un consentement. Le risque était l'élément le plus important pour les parents et les médecins. En revanche, les parents attachaient une grande importance à la considération des bénéfices, soit directs pour leurs enfants, soit indirects pour les autres enfants alors que les investigateurs avaient la volonté de transmettre les détails méthodologiques du protocole de recherche. Cette différence d'attente entre les parents et les médecins en qualité d'information pourrait jouer un rôle dans le contraste qui existe entre la satisfaction des parents concernant l'information reçue et leur compréhension incomplète de cette information. Ils étaient satisfaits de l'information concernant les éléments qu'ils jugeaient les plus importants à connaître avant de donner leur consentement.

Afin d'aider les médecins dans leur pratique, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (64) a élaboré en mars 2000 des recommandations sur l'information donnée au patient, les incitant à réfléchir sur :

- *le contenu de l'information à donner au patient*
- *la nécessité que les informations soient objectives et validées*

- *la manière de présenter les risques et leur prise en charge. L'information des sujets recrutés dans les essais doit être la plus exhaustive possible et porter à la fois sur les avantages, les contraintes et les inconvénients de la participation à l'essai*
- *L'obligation de s'assurer que les informations soient compréhensibles pour tous les patients ; que les documents aient une fonction strictement informative et jamais une visée incitative ; et que l'information soit envisagée comme un élément du système de soins.*

L'information due au patient ne saurait être réduite à une démarche purement formelle et administrative. L'interaction entre le soignant et le soigné transforme alors l'information en une communication. On comprend que de telles dispositions, concernant initialement le domaine du soin, trouvent une extension naturelle et profonde en cas d'investigation clinique. Ces recommandations ne concernent pas les enfants : *« Eu égard à la complexité des règles existantes, elles n'abordent pas non plus les situations de droit (personnes incapables mineures et majeures) qui impliquent des modalités particulières de délivrance de l'information ».*

Nous devons rester vigilants sur la qualité de la parole médicale. On se soucie assez facilement, en principe, de son adaptation au récepteur, l'enfant, les parents. Le récepteur doit recueillir un message intelligible, sans termes trop techniques ni jargon médical. Il peut être altéré par la détresse parentale devant

la maladie de l'enfant, voire bloqué dans la dénégation. On se soucie moins d'une possible altération de l'émetteur soignant, liée à la fatigue ou à la souffrance morale devant la maladie. Il ne faut pas non plus oublier qu'un message peut ne pas être délivré en une seule fois.

Comme le disait E. Hirsch (Espace éthique APHP, 1999): « *Une information ainsi réduite à la transmission routinière de données souvent sensibles ou délicates, incertaines ou évolutives, toujours dépendantes d'un contexte très spécifique, constitue-t-elle la promotion la plus évidente des droits du patient ? Renforce-t-elle ou altère-t-elle les conditions d'un rapport à la fois à la maladie, à l'état du malade, à l'environnement du soin, aux conditions d'expression d'une décision et d'acceptation d'un traitement, à la qualité de vie ? N'aurait-il pas été préférable de résister face aux fascinations et aux mythes du tout savoir, de la transparence, afin de mieux découvrir, en cette période de saturation de l'information et de prolifération des réseaux d'échanges de savoirs, ce en quoi la relation et la communication médicales pouvaient demeurer garantes des valeurs de liberté, de dignité et de vérité auxquelles semble attachée notre démocratie.*»

### III. POURQUOI LES PARENTS ACCEPTENT-ILS QUE LEUR ENFANT PARTICIPE A UN PROTOCOLE DE RECHERCHE ?

#### III.1. L'absence de choix

Dans notre étude prospective, les parents ont le sentiment de ne pas avoir eu le choix. Ils reconnaissent pourtant l'importance de leur participation au processus de consentement. Une enquête réalisée à Orléans en 1994 (65), lors d'une étude sur les infarctus du myocarde, soulignait que 21 % des patients signaient le formulaire de consentement pour faire accélérer les soins, et 24,2 % en pensant ne pas avoir le choix. Néanmoins, les malades voulaient participer à la décision, et la demande d'un consentement à cette participation apparaissait utile et importante à une majorité d'entre eux. Des études ont révélé qu'un nombre significatif de parents ne pensaient pas qu'une discussion adéquate sur les alternatives éventuelles avait été offerte (66).

Comment demander aux parents de faire un choix si l'alternative ne leur est pas présentée ou n'est pas comprise? Comment faire un choix sans choix? Comme l'exprimaient certains parents dans notre étude : « *C'est pas une véritable décision parce que dans une décision, çà veut dire qu'on a un choix, j'ai le sentiment que là, il n'y avait pas vraiment le choix. C'est un mal pour un bien mais bon on n'a aucune certitude dès le départ.* », « *Je dirais que la réflexion elle s'est faite quasiment immédiatement dans la mesure où on ne nous a pas présenté d'autres alternatives.* », « *Je me suis dit : tiens, c'est marrant qu'on signe la chimio alors que bon, qu'est-ce qu'on peut bien faire quoi? On n'a pas mieux à proposer donc...* »,

Dans la notion de consentement, les parents entendent l'idée d'accord et non pas celle de choix. « *Je trouve que dans la mesure où on commence à vous demander votre avis, je trouve que c'est déjà un luxe et qu'on pourrait tellement faire de choses sans vous demander votre avis qu'il faut déjà s'estimer heureux je trouve.* », « *Je pensais que c'était juste un éclairage, un droit de savoir* ».

### III.2. La notion d'utilité

Les parents acceptent en faisant confiance à l'équipe médicale, pour le meilleur traitement afin de sauver leur enfant et pour aider les autres enfants. La perception de l'utilité d'une telle décision apparaît comme la raison la plus puissante de consentir.

Harth et Thong (67) ont étudié la perception de 62 parents qui avaient donné leur consentement pour un essai clinique dans le cadre de l'asthme. Alors que la plupart des parents (81%) pensaient que le processus de consentement était important pour prendre une décision, seulement 19% voyaient en la signature un mécanisme de protection du sujet qui se prête à la recherche biomédicale ; 40% pensaient que c'étaient une décharge pour les médecins. Quatorze pour cent des parents disaient que ce processus de consentement n'était pas nécessaire puisqu'ils feraient ce que le médecin leur dirait de faire. La majorité d'entre eux pensaient qu'il n'y avait pas ou peu de risques à participer à cette étude. Van Stuijvenberg et al (50) a interrogé sous forme de questionnaire 181 parents qui

avaient donné leur consentement pour un essai randomisé sur l'ibuprofène dans la prévention des crises convulsives hyperthermiques. Les raisons invoquées par les parents étaient leur contribution à la science (51%) et le bénéfice attendu pour leur enfant (32%). Vingt-cinq pour cent des parents s'étaient sentis obligés de donner leur consentement. Dans l'étude rétrospective de R. Levi menée en oncologie auprès de 22 parents qui témoignaient de leur expérience (54), 7 parents (32%) rapportaient que la décision avait été difficile dans un contexte émotionnel très important (proche du diagnostic), 7 parents (32%) reportaient qu'il leur avait manqué un soutien pour les aider à comprendre. Les raisons pour lesquelles ils avaient accepté étaient diverses : le meilleur traitement disponible (23%), aider les autres enfants (23%). Rothmier et al (68) dans le cadre du traitement de l'asthme, sous forme de questionnaires, a montré les raisons pour lesquelles les parents (n=44) acceptaient : apprendre davantage sur la maladie, aider à la connaissance médicale, recevoir le traitement le plus récent.

### III.3. La balance bénéfice/risques

On peut s'interroger sur la place qu'occupe la balance bénéfice/risques pour les parents. Nous pouvons retenir de nos études que les parents que nous avons rencontrés citaient difficilement les risques possibles et ils ne les plaçaient pas comme élément principal pour prendre leur décision. Peut-on dire qu'ils les minimisaient ? Ou alors souhaitaient-ils ne pas y penser ? Il faut dire que tous

ces parents avaient un enfant atteint d'une maladie mortelle et maximisaient le bénéfice pour leur enfant.

Zupancic et al (69) ont interrogé des parents peu de temps après qu'ils aient donné (n=103) ou décliné (n=37) leur consentement pour un essai clinique néonatal. L'autorisation était corrélée avec la faible estimation parentale des risques et la haute estimation parentale des bénéfices. Les parents qui avaient donné leur consentement reportaient des motivations altruistes. D'après Tait en anesthésie pédiatrique (70), les facteurs prédictifs pour le consentement des parents (411 consentements ; 94 refus) étaient les risques perçus, l'importance perçue de l'essai clinique, et des bénéfices perçus pour l'enfant. Comment les parents évaluent-ils la balance bénéfice/risques ? Dans une étude de Tait (71), les facteurs qui influençaient positivement la perception de la balance bénéfice/risques étaient le faible niveau de risque de l'essai clinique, la clarté de l'information, un temps de réflexion jugé suffisant, et les conditions dans lesquelles leur avis était demandé. Par ailleurs, la perception positive de cette balance était associée à un degré plus faible d'incertitude et une plus grande confiance envers le système médical.

#### **III.4. La relation médecin-parents**

La responsabilité de donner son accord souvent concrétisée aux yeux des parents par la signature du consentement éclairé, est d'autant plus accentuée

qu'elle est liée à l'état de leur enfant. L'analyse de leur déclaration montre l'ambivalence entre leur décision d'être responsable de l'inclusion de leur enfant dans une recherche biomédicale et le fait d'en être déchargé par les médecins qui « savent » mieux qu'eux la nécessité d'un traitement propre à leur enfant. La confiance dans l'équipe dès le début du traitement et les explications claires et précises de celle-ci permettent aux parents de prendre à peu près sereinement une décision délicate, et surtout de ne pas avoir « l'impression d'être obligés ». Nous avons montré la part importante accordée à la confiance que les parents avaient envers le médecin qui leur proposait le protocole. Pour ne citer que le témoignage d'une mère dont l'enfant âgé de 4 ans était traité pour un cancer : « *Au départ quand on arrive, c'est une totale confiance dans les médecins parce qu'on n'a pas tellement le choix. Puis c'est une relation de confiance qui s'installe au fur et à mesure, quand on sort un peu la tête de l'eau, notre décision à ce moment là dépend de cette relation et des qualités d'écoute du médecin, de sa capacité à prendre les décisions et sa conviction envers le protocole. Et ça on le découvre au fur et à mesure* ». Un père dont l'enfant était traité pour le VIH expliquait : « *C'est une relation de confiance avec le médecin, si lui me dit ça peut être intéressant ceci, alors dans ce cas là, oui, on est ouvert à toutes les choses* ». Si la confiance avec l'équipe soignante n'est pas maintenue et entretenue par une information claire et adaptée et une relation forte, le consentement est ressenti comme une agression ou un mensonge.

L'égalité que l'on voudrait instaurer par la distribution d'une information, aussi complète fût-elle, est illusoire. L'inégalité fondamentale ne réside pas dans l'asymétrie de connaissances. Elle tient à l'asymétrie de situation. L'un souffre, l'autre non. L'un recherche des informations certes, mais plus encore des raisons d'espérer. Il ne peut être en état de recevoir, d'interpréter et surtout d'assimiler des informations, aussi précises et même répétées soient-elles.

S. Rameix (27) s'exprime ainsi : « *Les deux modèles de la relation médicale peuvent se définir schématiquement ainsi. Le modèle paternaliste pense le médecin comme ayant délégation du pouvoir de l'Etat, dans un système de santé qui lui donne droit et devoir d'intervenir sur les patients, sous le principe dissymétrique de bienfaisance. Le modèle autonome pense la relation médicale comme une prestation de services contractuelle. Le médecin propose et fournit des soins, le patient rémunère ce service et porte plainte s'il est mécontent du service. Le consentement est la condition sine qua non du contrat, et le contrat médical est possible puisque le patient est propriétaire de son corps. Le médecin est un « étranger », il est souvent nommé « consultant » dans la littérature médicale nord-américaine. Certains médecins et patients sont à la recherche d'une troisième voie : un modèle plus autonome, une prise en compte de la volonté antérieure des patients (mais à titre informatif seulement, car la personne est une histoire), une interrogation sur les limites de l'intervention sur le corps de l'autre, enfin un désir de vivre autrement la relation*

*médecin-patient. Nous voyons réapparaître la solidarité, qui fonde la conception continentale particulière de l'autonomie, ou, du moins, l'idée d'une nécessaire limite objective à une autonomie subjective ouverte à l'arbitraire personnel de chacun. Chaque modèle semble ainsi à la recherche de lui-même, par la prise de conscience des limites de ses propres principes et la prise en compte de toutes les valeurs morales, dans leur diversité et même leur contradiction ».*

Le consentement ne peut s'obtenir que par la délibération et l'exercice de la responsabilité du médecin dans ses choix. L'information dépend nécessairement des projets thérapeutiques et du souhait de soigner le mal d'une certaine façon. Les parents détiennent un savoir sur la maladie de leur enfant, savoir qui est d'une autre nature que le savoir médical et qui, s'il est reconnu par le médecin, participe à l'équilibre de la relation soignant/soigné.

#### IV. ET L'ENFANT, QUELLE EST SA PLACE ?

##### IV.1. La capacité à comprendre

Dans notre étude, les enfants interrogés (à majorité adolescents) avaient mieux compris le but, les risques, le bénéfice individuel, le bénéfice collectif et moins bien le déroulement du protocole, l'alternative et la durée de l'étude. Peu d'enfants avaient compris les notions de volontariat et de possibilité d'arrêter à tout moment l'étude. Avant l'âge de 6 ans, l'enfant n'avait aucune notion du processus de consentement. Avant l'âge de dix ans, les enfants avaient compris

le but, les risques et les bénéfices, mais pas ce qui concernait leur autonomie (volontariat, liberté d'arrêter) ni ce qui concernait les valeurs plus abstraites comme l'alternative et la durée de participation. A l'adolescence, les valeurs plus abstraites étaient mieux comprises. Cependant, les notions qui reflétaient l'autonomie de l'enfant comme la liberté d'arrêter et le volontariat, restaient encore mal intégrées.

Cela rejoint les théories du développement cognitif de l'enfant de Piaget (72, 73) résumées dans le tableau suivant.

Age enfant	Développement des fonctions cognitives
2 à 6 ans stade « pré opérationnel »	Les enfants comprennent les informations uniquement si elles leur sont appliquées (égoïsme) et sont incapables de généraliser. Le personnel médical a une autorité absolue. Les enfants ont des difficultés à différencier entre les procédures diagnostiques et thérapeutiques.
7 à 12 ans stade « d'opérations concrètes »	Ils peuvent penser à des éléments qui ne leur sont pas forcément arrivés, mais ils utilisent des réalités concrètes et physiques, ils comprennent à partir d'exemples. L'autorité médicale est respectée mais n'est pas absolue. Tous les enfants suivent les mêmes lois. Les enfants sont sensibles à l'influence de leurs parents.
13 ans stade « d'opération formelles »	Ils ont la capacité de transformer un problème et d'évaluer les possibilités, pèsent la balance bénéfice/risques. Ils comprennent le bénéfice collectif.

En général, les jeunes enfants (7-11 ans) comprennent mieux les explications verbales si elles sont accompagnées d'exemples concrets qu'ils peuvent rattacher à une expérience vécue. Ils ne sont pas capables de peser les éventuelles alternatives et c'est très difficile pour eux de réfléchir aux risques et aux bénéfices. Toutes ces caractéristiques affectent la capacité des jeunes enfants à comprendre le protocole de recherche, sans oublier l'influence de leurs parents et de l'équipe médicale. *« Il est tout à fait indispensable, en cas de maladie grave, de soutenir les parents et de les aider à se repérer devant la maladie car c'est principalement à partir de leurs réactions que l'enfant « s'informe » (74).*

Dans une étude menée auprès de 96 enfants et jeunes adultes pour connaître leur capacité de compréhension des soins instaurés (75), il apparaissait que les adolescents âgés de plus de 14 ans avaient les mêmes capacités que les adultes et que les enfants âgés de 9 ans étaient moins compétents mais étaient capables d'exprimer leur préférence concernant leur traitement. Tait (76) dans une étude menée auprès de 102 enfants dans le cadre de l'anesthésie et la chirurgie, a montré que l'âge était le seul élément associé de manière significative avec la compréhension du protocole de recherche et que celle-ci augmentait franchement à partir de l'âge de 11 ans. D'après Ondrusek et al (77), la compréhension du protocole de recherche des enfants de moins de 9 ans était particulièrement pauvre. La compréhension du but, des contraintes, de la liberté

d'arrêter et des bénéfices dépendait de l'âge de l'enfant. Par contre, pour comprendre les autres aspects, comme le déroulement du protocole, l'âge n'intervenait pas. Pour R. Abramovitch (78), les enfants (7-12 ans) qui avaient accepté de participer à une recherche psychologique pouvaient décrire le but de l'étude mais la plupart ne comprenait ni le bénéfice escompté ni les risques éventuels.

#### IV.2. L'information à l'enfant

Dans notre étude, les enfants déclaraient que cette tâche d'informer revenait au médecin: « *C'est le médecin qui doit m'expliquer parce qu'il me connaît avec ma maladie et pas les parents* ». Les parents étaient mis au second plan en qualité d'informateur. Seule une minorité des enfants souhaitait que ce soit les parents et eux seuls qui les informent. C. Aubert-Fourmy (44) retrouvait dans son étude menée auprès d'enfants non malades d'âge scolaire, le rôle prépondérant donné au médecin par les enfants pour leur délivrer l'information: « *c'est le dialogue avec le médecin et la possibilité de demander tous les détails qui étaient au centre des préoccupations. Contrairement à la phase du consentement, le rôle des parents était secondaire. La condition première était la confiance en un bon médecin* ». La majorité des parents souhaitait aussi que le médecin apporte les informations à l'enfant et certains le percevaient comme une aide : « *A certains moments quand elle avait tendance à refuser tout, il y a des*

*moments où il faut que quelqu'un d'autre que les parents s'en charge, parce qu'il faut mettre le doigt dessus ».*

Il faut prendre en compte le choix par le médecin de l'information qu'il va donner à l'enfant. Il existe probablement des variations selon le médecin, selon ses habitudes et ses attentes en qualité d'information. Donne-t-il toutes les informations à l'enfant ? Si non, lesquelles privilégie-t-il? L'information donnée à l'enfant de plus de 7 ans a été étudiée de manière qualitative grâce à l'enregistrement de la proposition d'inclusion (79). Pour les auteurs, les questions posées par les enfants portaient essentiellement sur la maladie et le traitement, très peu sur l'essai clinique lui-même. Les enfants plus âgés posaient davantage de questions. Les médecins variaient beaucoup dans leur manière d'intégrer l'enfant à la discussion et n'avaient pas tous la même attitude vis-à-vis de la responsabilité de la décision: soit la décision revenait à l'enfant (rarement), soit c'était une décision familiale, soit elle revenait uniquement aux parents. Les auteurs parlaient de la difficulté que le médecin rencontrait pour donner l'information aux parents et aux enfants, sans léser ni les uns ni les autres. D. Favreau (74) s'exprime ainsi : *« Un enfant ne se dit pas : « est-ce que le médecin m'a dit la vérité ? » il se dit : « est-ce que le médecin me parle comme à quelqu'un qui est concerné ? Est-ce que j'existe à ses yeux ou bien est-ce qu'il ne parle qu'à mes parents ? Est-ce qu'il me voit comme un bébé ou bien comme un grand de mon âge ? » C'est donc bien l'attitude du médecin plutôt*

*que l'information elle-même qui est primordiale pour l'enfant (...) Il est probablement plus important de prendre le temps de demander à un enfant ce qu'il a compris et ce qu'il se dit sur sa maladie, plutôt que de vouloir à tout prix lui fournir des informations. Et ce n'est que lorsque l'on aura entendu la version de l'enfant, et même s'il s'agit d'une sorte de roman personnel sur sa maladie, que l'on peut commencer à l'informer ; bref il faut écouter l'enfant, s'adresser à lui comme à un être à part entière, avant même de l'informer et cela pour savoir comment l'informer. Nous donnons-nous des moyens suffisants pour écouter l'enfant à propos de sa maladie et pour évaluer l'effet de nos paroles ? »*

A propos des documents destinés à l'enfant, il faudrait couvrir l'ensemble des différences de développement de ce dernier pour qu'ils soient adaptés. C'est là que réside toute la difficulté de faire un document explicatif pour l'enfant. La littérature est pauvre sur ce sujet. On peut citer l'étude pilote de K Barnett (80) menée à l'école auprès de 374 enfants âgés de 9 à 11 ans. Ils comprenaient mieux les concepts du protocole lorsqu'on leur présentait l'information sous la forme d'une histoire, plutôt que sous la forme d'un texte plus classique. Dans notre étude, les parents ont également mis l'éclairage sur les documents écrits afin qu'ils soient mieux faits, d'ailleurs certains parents ont dit que le document pour leur enfant pourrait leur servir également pour mieux comprendre : prévoir davantage de schémas à propos des différentes phases, prévoir un lexique des termes médicaux pratique à utiliser, par exemple. Les parents souhaitaient que le

document destiné à l'enfant soit sous une forme plus ludique, soit par écrit avec des images, soit par d'autres moyens (par exemple, audiovisuels). Des efforts restent à faire dans la conception de ces documents écrits.

### IV.3. L'enfant a-t-il une place dans la décision ?

Dans notre première étude, la perception par les parents de la participation de leur enfant à la décision était partagée. La moitié d'entre eux pensait que l'enfant devait participer puisqu'il était « *le principal concerné* » ou « *pour mieux accepter sa maladie* ». Parmi les témoignages : « *L'avis de mon enfant est important et nous permet de dialoguer avec lui, si on ne s'entend pas il peut toujours tricher car je ne peux pas tout contrôler. Ça mènerait à quoi ? (...) S'il prend quelque chose c'est pas seulement parce qu'on lui dit qu'il faut le faire, mais parce qu'on lui a demandé son avis. Du coup, il est impliqué et responsable. Il devient égal au même titre que les adultes, ou presque.* », « *Le volontariat de personnes vraiment atteintes est très important, il faut que l'enfant soit au courant, s'il est réticent, il ne le fera pas* », « *Je pense que je le protège de la mauvaise surprise, de la difficulté à accepter, de l'incompréhension. Y'a rien de pire que d'y aller les yeux bandés* ». L'autre moitié des parents pensait que c'était « *trop lourd pour lui* » ou « *il ne connaît pas sa maladie* ». Une mère dont l'enfant était traité pour un cancer, déclarait : « *L'enfant donne son avis mais je ne suis pas d'accord qu'il dise non à un traitement, je ne le laisserai pas décider*

*de sa mort. ». Voici quelques uns des autres témoignages : « Ma fille a toujours mis le barrage avec les médecins, elle se débarrasse de ce qui la gêne et c'est maman qui éponge et c'est maman qui dit », « Je laisse vraiment mes enfants à leur place. Là aussi c'est une dérive actuelle que je n'aime pas. J'ai des convictions ringardes où je crois dur comme fer qu'ils n'ont pas à décider. A 18 ans, ils sont majeurs, ils décident, voire à 16 ans, il faut évoluer aussi. Je lui dit on fait ça, point. », « Il y a un choix de médicaments à faire, si jamais l'enfant pose des questions, ça complique tout », « Impliquer l'enfant à ce point là c'est déjà dur pour les parents, je pense que ça doit être encore plus dur pour l'enfant qui doit subir la maladie », « Pour l'enfant, c'est inquiétant qu'il connaisse exactement ce qu'on lui fait... », « Moi personnellement, je pense que les parents sont responsables de leurs enfants et jusqu'à leur majorité ».*

La majorité des parents déclarait que le consentement restait une « affaire d'adulte » et qu'on ne pouvait pas demander à un enfant de prendre de telles responsabilités.

Ainsi, les parents souhaitaient que leur enfant soit informé, qu'il puisse exprimer son refus mais refusaient qu'il y ait un consentement venant de l'enfant lui-même. Les parents se percevaient comme un écran protecteur entre leur enfant et le médecin. Quant aux enfants eux-mêmes, ils étaient très demandeurs de participer à la décision. Pour la décision finale, la majorité des enfants préférerait que ce soit les parents qui décident. Ils s'en remettaient à leurs parents pour

décider de ce qui serait le mieux pour eux. C'est ce qu'on retrouve aussi dans le travail de C. Aubert-Fourmy (44) mené auprès de 62 enfants non malades (6-11 ans). Les enfants de 6-8 ans déclaraient vouloir faire « *comme papa et maman diront* ». A partir de 9 ans, les enfants voulaient participer, tout en s'en remettant en fin de compte à l'avis des parents. A l'âge de 11 ans arrivait l'affirmation (relative) de l'autonomie : « *pas question que les parents donnent leur accord si je n'ai pas donné le mien d'abord ... mais tout de même je leur demanderai leur avis car ils ont souvent raison* », « *s'ils ne veulent pas, moi non plus* ». L'enfant était très sensible à la décision de ses parents, il réagissait de telle sorte qu'il allait dans le sens de ses parents le plus souvent. La décision finale était toujours une affaire de famille et avant l'âge de 9 ans ils ne souhaitaient pas prendre de décision. Dans une autre étude (81) menée chez 34 enfants et adolescents (8-22 ans) suivis en diabétologie ou en oncologie, tous faisaient confiance à leurs parents car « *ils font le mieux pour nous* ». Dans une troisième étude (76), la décision avait été prise conjointement par les parents et l'enfant dans 59% des cas, par l'enfant seul dans 13% des cas et par les parents seuls dans 14% des cas. Plus l'enfant était âgé, moins l'influence des parents sur la décision était importante.

Là encore le médecin se trouve face à un dilemme : il est partagé entre ce que désirent les parents (pas de place pour l'enfant dans la décision) et ce que les textes lui demandent de faire (rechercher son accord).

*« En l'absence d'informations médicales, l'enfant peut se sentir objet devant les décisions et les actes des adultes qui, pour le soigner, agissent sur son corps et donc sur sa personne. Cette souffrance peut provoquer des réactions de lassitude, de repli où à l'inverse l'enfant peut s'agiter pour tenter d'échapper à ce qu'il ressent comme une emprise. (...) Même après sa guérison, l'enfant peut conserver des séquelles psychologiques, parfois graves, de s'être ainsi vécu comme un objet de l'intervention des adultes—et cela quel que soit son âge» (74).*

#### **IV.4. La notion « d'assent »**

On retrouve dans la littérature anglo-saxonne, une volonté de développer davantage l'autonomie de l'enfant dans la recherche biomédicale. La notion « d'assent » (accord affirmatif) pour les enfants a pris une plus grande importance depuis les recommandations des National Institutes of Health (NIH) (82) en 1997 qui avaient pour but de favoriser la recherche biomédicale en pédiatrie. Même si cette notion nous paraît encore très lointaine dans nos pays latins, les anglo-saxons sont majoritairement favorables à cette idée. Toutefois, il existe de nombreux débats à propos de la capacité des enfants à prendre une décision éclairée pour leur participation à la recherche ainsi que l'âge ou le niveau de développement à partir duquel « l'assent » pourrait être recherché (83, 84).

Le consentement et l'« assent » ont deux fonctions différentes, d'un côté la protection et de l'autre la préférence. Aux Etats-Unis, plusieurs Comités d'Ethique proposent que l'« assent » soit recherché à partir de l'âge de 7 ans (72). Ce principe était déjà avancé par la Commission nationale américaine « pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale » (1974-1978). RJ. Levine (85) et JJ. Spinetta (86) insistaient sur la participation active de l'enfant lors de la demande du consentement de ses parents pour un protocole de recherche et proposaient que les adolescents aient un pouvoir légal. Au Canada, selon les provinces, le consentement des adolescents est recueilli à partir de 14 ans. En France, sur le plan juridique, les « grands adolescents » peuvent décider pour certains actes de soins, comme dans le cadre de la contraception ou de l'interruption volontaire de grossesse (Loi 4 Mars 2002) mais pas pour la recherche où seul leur refus est reconnu. Cette recherche de l'adhésion de l'enfant, qu'elle soit formalisée par un document ou non, peut se justifier de plusieurs manières. Tout d'abord, on peut évoquer une sorte d'impératif moral à informer l'enfant du sort qui lui est réservé. Même si son degré légal de responsabilité n'est pas le même que celui d'un adulte, il demeure un être humain, et de ce fait, il a droit au respect. De ce point de vue, on peut dire que cette évolution va de pair avec l'abandon progressif du paternalisme médical. Au même titre qu'un adulte conscient, et à défaut de pouvoir consentir par lui-même, le mineur a droit au même respect de sa personne. D'autre part,

une bonne information donnée à l'enfant lui permet de prendre une part plus active dans son traitement, et d'améliorer ainsi son adhésion aux soins, voire parfois de hâter sa guérison. Enfin, on peut aussi identifier, dans ce type de démarche, le résultat d'une tendance à savoir une évolution de la place de l'enfant, à la fois dans la société, dans le système de soins et dans la famille. Les principes d'éducation évoluent, de même que la composition des familles. En tant que pratique sociale, la médecine n'échappe pas à cette évolution des rôles et places de chacun. Si les patients en général gagnent en autonomie et en responsabilité, les enfants, eux aussi, gagnent en attention. La responsabilisation d'un individu est un processus long, complexe, et individuel. Le choix de recourir au consentement des mineurs au nom de certains principes bien définis dispense d'évaluer cette faculté de jugement chez les mineurs, et en particulier chez les adolescents. Mais est-il juste ?

SE. Zinner (87) émettait des réserves sur « l'assent ». Elle reconnaissait qu'il y avait une situation contradictoire : l'adolescent peut décider pour certains actes de soins mais pas pour la recherche alors que différents travaux ont montré que les adolescents étaient capables de comprendre le processus de consentement. Mais l'auteur insistait sur les adolescents qui ne souhaitaient pas avoir de telles responsabilités et trouvait que la recherche systématique de l'accord de l'enfant ne protégeait pas tous les enfants. Elle proposait de tenir compte des attentes différentes de chacun en les respectant et en ne rendant rien d'obligatoire.

Weithorn (74) insiste sur le fait que « l'assent » ne requiert pas la même compréhension que le consentement. Elle propose que pour donner son « assent » l'enfant doit avoir compris au minimum, les risques, les bénéfices et ce qu'il aura à suivre.

A ces propositions, il faut émettre une réserve. En effet, l'utilisation de l'âge de l'enfant comme unique facteur pour la possibilité d'un consentement peut être discriminatoire car cela ne fait pas intervenir la maturité individuelle de chaque enfant. Il faut tenir compte des variabilités individuelles de chaque enfant et évaluer la capacité de chacun à pouvoir s'exprimer. L'enfance est justement caractérisée par l'éducation, l'apprentissage des savoirs et des facultés qui feront d'un être immature sur le plan rationnel et moral, une personne consciente et responsable. Le bien de l'enfant doit être recherché, dans le respect de ses facultés de compréhension et de choix au moment de la décision. Cette bienfaisance est requise par le fait que le médecin qui donne les soins prend une responsabilité envers son patient, quel que soit son âge, et par le fait que les parents sont dépositaires d'une responsabilité dans l'éducation et la santé de leur enfant.

Ces dispositions récentes, qui sont parfois controversées, ouvrent un débat souvent délicat, renvoyant les personnels hospitaliers au discernement et à une attitude nécessairement très attentive, entre l'affirmation de l'autonomie du

mineur, surtout à l'approche de sa majorité, et les responsabilités liées à l'autorité parentale.

Spinetta rapporte les « guidelines », fruits des réflexions d'un groupe de travail en psychologie (85) pour le consentement « valide » en oncologie pédiatrique dans le cadre des soins mais aussi de la recherche, dont l'objectif est selon les auteurs, « *d'encourager les médecins à partager avec l'enfant en fonction de son développement, les informations relevant de sa santé, dans le contexte de sa propre culture afin que l'enfant puisse participer activement au processus de décision pour les interventions qui concernent sa propre santé* » :

1. l'enfant a le droit d'être soigné avec les meilleurs traitements disponibles ;
2. les parents sont responsables de la santé de leur enfant lorsqu'il est mineur ;
3. l'enfant a le droit moral d'avoir des explications sur la procédure, basées sur son niveau de compréhension, et on doit rechercher son adhésion ou au minimum – en fonction de l'âge – sa compréhension ;
4. les parents et l'enfant – en fonction de son niveau de développement et le plus tôt possible – doivent recevoir une information complète ;
5. pour les essais randomisés, il faut prendre un temps suffisant pour leur expliquer afin de limiter le risque de confusion soins/recherche ;
6. il faut maintenir une communication ouverte ;
7. les parents n'ont pas un droit exclusif sur la santé de l'enfant, si leur décision va contre l'intérêt de l'enfant ;

8. les documents (souvent complexes) ne doivent pas représenter une protection juridique pour les médecins.

Ainsi les auteurs mettent en exergue le fait que bien que la permission des parents soit une part importante du consentement aux soins, les parents n'ont pas le droit exclusif pour la décision finale en regard du traitement médical de leur enfant. Il en est tout autrement lorsqu'il s'agit de donner son accord pour un essai clinique plutôt que pour un traitement standard, la permission de parents prend un poids beaucoup plus lourd.

## V. PROPOSITIONS

### V.1. Promouvoir le partenariat, l'alliance thérapeutique

Une étude récente (88) a montré que les suggestions les plus fréquentes des parents pour améliorer le processus de consentement étaient de prendre le temps d'expliquer le protocole, d'avoir une communication ouverte avec le médecin permettant aux parents de poser des questions et prévoir des supports d'informations supplémentaires. La transmission de l'information pourrait être reformulée pour être mieux assimilée, afin de promouvoir la participation active des parents dans le contexte d'un échange d'information à deux sens. Les explications sur la méthode et la balance bénéfice/risques pourraient représenter uniquement le premier stade d'un processus continu dont le but n'est pas seulement d'obtenir une signature mais plutôt de correspondre aux attentes et

aux considérations spécifiques des parents, d'encourager leur questions et d'établir ainsi un climat d'échange et de compréhension mutuelle. Tout ce qui peut favoriser une distinction, une distance entre l'information sur la recherche et l'information sur le soin, un délai de réflexion ou une différenciation des lieux par exemple, est à promouvoir.

Nous pouvons dire oui à la signature de l'enfant si elle représente l'autorisation de l'enfant à participer à la recherche (adolescent), mais non à la signature si elle ne représente qu'une protection du médecin, celle-ci devenant superflue ou une distraction pour l'enfant. Cependant, le médecin investigateur pourrait faire apparaître dans le dossier ou sur une note prévue à cet effet le rôle de l'enfant dans la décision : description de la capacité de l'enfant à donner son accord, compréhension des risques et des bénéfices et du déroulement du protocole.

## **V.2. Insister sur le caractère continu du processus de consentement**

Il est important de dire aussi que le processus de consentement n'est pas quelque chose qui serait situé « à part » dans la prise en charge de l'enfant mais fait partie intégrante de l'ensemble du combat contre sa maladie.

Le médecin doit vérifier que les parents ont compris et, si besoin, il doit apporter des détails et clarifier ce qui ne l'a pas été. On peut également proposer l'élaboration d'un questionnaire qui aurait pour but d'évaluer la compréhension des parents, afin de s'assurer que l'information est acquise et pouvoir revenir

sur les éléments non compris. La nécessité d'un consentement à confirmer, à certaines étapes du processus de recherche, est évoquée. Un père dont l'enfant était suivi en oncologie expliquait : « *On n'a pas toujours les questions qui nous viennent spontanément* » et une mère : « *C'est bien qu'on ré explique le protocole, je pense qu'il faut plusieurs explications différentes si on peut, parce qu'entendre les mêmes mots parfois si on ne les a pas entendus la première fois, forcément on a du mal à les entendre les fois suivantes ! Mais, en les répétant, à force...*».

### **V.3. La formation des acteurs médicaux**

Pour améliorer ce processus, il faudrait limiter l'état de détresse des parents en apprenant aux médecins à le détecter plus souvent. On pourrait aussi imaginer que les étudiants en médecine et les médecins reçoivent une formation pour qu'ils puissent apporter de manière plus adaptée les informations sur le protocole de recherche. Ils devraient étudier sur la manière de communiquer et le plus souvent comment délivrer des mauvaises nouvelles. Nous n'avons pas étudié précisément le rôle des acteurs médicaux, autres que le médecin. Ils donnent également des informations au quotidien et peuvent représenter une aide pour les familles. Cela est à double tranchant : cela peut être bénéfique pour les parents ou au contraire très violent et destructeur (manque de connaissances spécifiques). C'est ici que la formation des acteurs médicaux est importante.

#### V.4. Le rôle des médias

Plusieurs auteurs parlent du rôle des médias et proposent de promouvoir des programmes d'information sur la recherche clinique pédiatrique au même titre que les autres campagnes d'information (VIH, violence...). Pour améliorer cette situation, une information générale du grand public est très souhaitable afin que tout un chacun en ait entendu parler avant d'y être parfois personnellement confronté.

#### V.5. Le rôle des Comités de Protection des Personnes

I. Fauriel dans son travail de thèse (89) a montré que : « *lorsque l'on considère les remarques en séance de CCPPRB dont le but est de changer une partie du protocole, le pourcentage des remarques éthiques est de 18,7% pour la lettre d'information et de consentement et de 56,2% pour le rapport bénéfice/risque. Dans les entretiens, pour 45 membres (79%), le consentement n'a pas une place fondamentale et il n'a même, pour 12 membres, aucune valeur en soi ; il constitue simplement une procédure légale. Les membres non scientifiques lui accordent toutefois une importance plus grande, l'assimilant à un " contrat " liant l'investigateur et le participant à la recherche* ». « *Concernant les modalités de recueil du consentement (dispositions prévues par la loi Art.L.1123-7), 87% des membres interrogés (n=50) mentionnent qu'ils n'analysent pas cette donnée; ils*

*ne semblent pas connaître l'existence de cette mission, puisque 33 membres pensent qu'appliquer de telles procédures serait inutile. En fait, 21 membres considèrent que le travail du CCPPRB permettant de rendre la lettre d'information compréhensible est suffisant; 10 membres pensent que, de toutes les façons, cette délivrance ne peut être envisagée au cas par cas et relève déontologiquement de la relation médecin-malade. Ainsi, le rôle des membres non scientifiques paraît renforcé au sein des comités dont on attend qu'ils jouent un rôle, notamment, dans l'élaboration du contenu de la lettre d'information et dans les vérifications des procédures de l'obtention du consentement ».*

Nous voyons là l'effort à faire même au sein des CPP, qui représentent pourtant l'un des piliers de la protection du sujet qui se prête à la recherche biomédicale.

## CONCLUSION

Nous avons montré que le consentement n'est pas toujours aussi éclairé que le réclament les textes juridiques. Les parents signent le formulaire de consentement sans avoir toujours compris les procédures du traitement expérimental. Ils ne remettent pas du tout en question la qualité des informations que le médecin leur a donnée, ils en sont le plus souvent satisfaits.

De nombreux facteurs sont susceptibles d'entraver la compréhension des parents. Ils compromettent dès le départ la dimension contractuelle du consentement qui est définie par la loi. Là où la loi parle d'une procédure obligatoire avant de débiter un traitement expérimental et qui est en quelque sorte une finalité, nous, nous parlons d'un point de départ dans la prise en charge de l'enfant et de sa maladie. Comme l'exprime E. Hirsch : « *Le professionnel du soin peut-il se retrancher dans un espace de neutralité, parfois bienveillante, afin de respecter l'expression autonome du choix, alors que tant de biais interfèrent en des circonstances à ce point délicates et très souvent douloureuses ?* » ou Jean Badoual, pédiatre (le consentement éclairé en périnatalité et en pédiatrie, édition eres), « *Il faut accepter que l'information soit rarement parfaite, ce qui ne se produit, dans la relation avec le patient ou ses représentants, que dans des circonstances exceptionnelles, quand, dans une clairière jamais garantie, nous sommes mis en présence de la vérité de leur être. Ces instants sacrés,*

*éblouissants, que nous avons tous rencontrés, ne durent que le temps d'un éclair».*

Il n'existera probablement jamais de réponse unique à la question « *comment faire pour bien faire ?* » mais plutôt des recommandations de comportement qui n'ont pas les propriétés de pouvoir être retranscrites dans une loi. Dans le domaine très particulier de l'oncologie pédiatrique, le consentement éclairé pour les traitements de première ligne, est difficile et ne peut être qu'un élément de la protection des personnes, sans prétendre, aucunement, constituer une garantie suffisante. Les parents donnent leur consentement, qui est davantage un accord, pour pouvoir débiter sans attendre le traitement de leur enfant. La majorité d'entre eux voient en ce traitement le seul capable de sauver leur enfant, il est alors aucunement question d'avoir le choix. La confiance et la qualité de la relation entre le médecin et les parents sont les valeurs principales des parents pour donner leur consentement : « *Je préfère qu'on demande notre avis mais en sachant aussi qu'on fait 100 % confiance aux médecins qui connaissent leur boulot* ». Les parents souhaitent une recherche clinique transparente dans laquelle ils se sentent de vrais partenaires : « *Je pense que le fait que ce soit quelqu'un (le médecin) qui soit communicant, ouvert et puis facile à aborder et puis qui a annoncé les choses et expliqué les choses de manière quand même sérieuse, telles qu'elles étaient, sans noircir le tableau mais sans l'embellir non plus, elle a joué un rôle très professionnel à mon sens.* » « *Ce que je souhaite*

*vis-à-vis des médecins c'est qu'il y ait vraiment une communication qui soit permanente, ça c'est vraiment un élément qui... c'est fondamental. Donc c'est extrêmement important qu'on nous dise franchement les choses, qu'on ne nous laisse pas espérer ou angoisser inutilement. », « C'est une décision qui en apparence est collective mais bon, c'est essentiellement une décision médicale et que nous parents, faisons confiance à la médecine, je dirais on se sent co-décideurs plus ou moins volontaires». S'en remettre aux compétences d'un médecin et d'une équipe en toute conscience et en disposant des connaissances souhaitables, c'est leur reconnaître la capacité d'assumer la continuité d'un soin soucieux à tous égards de la personne et donc de son intérêt direct. Emmanuel Hirsch déclarait : « Le soignant ne doit-il pas être digne de cette confiance, de ce privilège ? Etre la personne à laquelle on s'en remet, avec laquelle on se confie, pour laquelle on accepte parfois même de consentir ». Pour reprendre les expressions des parents : « Vous savez, quand c'est la santé de votre enfant, on vous dit : ça c'est le mieux, moi je suis pas un spécialiste, c'est pas mon métier donc j'ai un médecin qui est compétent qui me dit : « Voilà, il n'y a pas mieux à l'heure actuelle » bah je lui fais confiance, on y va, c'est aussi simple que ça. », « A partir du moment où on est ici, on est quand même des gens dits à peu près civilisés et conscients donc on s'en remet complètement au médecin, on est dépendant du médecin. On essaye même pas de s'inventer médecin ni de le contredire. C'est une confiance aveugle. » Une bonne compréhension de la part*

des parents est un gage d'un meilleur partenariat et peut générer moins d'angoisse que ce soit pour les parents ou le médecin.

Il faut réfléchir à l'évolution de la place de l'enfant dans le processus de consentement à la recherche. Depuis peu, l'enfant est reconnu comme sujet essentiel et incontournable pour le traitement de sa maladie. Plus personne ne peut dire que l'enfant n'est pas capable de comprendre ce qu'on lui fait pour le soigner. Cette évolution qui existe dans le cadre des soins peut se voir pour la recherche médicale. Il est vrai qu'il est assez étonnant de voir que pour certains actes qui atteignent l'intégrité corporelle de l'enfant, comme l'interruption volontaire de grossesse, les adolescents ont une capacité juridique reconnue. Il existe un fossé important entre cet exemple et le souhait de certains d'écarter l'enfant du processus de consentement. On peut effectivement penser de manière raisonnable que l'adolescent, s'il le souhaite, puisse être un partenaire essentiel lors de la demande de consentement de ses parents.

En fait, toute approche éthique relative au consentement dans le contexte biomédical nous renvoie aux conditions d'exercice de pratiques responsables, c'est-à-dire propres à prémunir la personne des excès qui menacent son intégrité. Les notions aristotéliennes de prudence, de retenue, de circonspection s'avèrent en cette matière aussi importantes que l'humanité, la dignité et la qualité de l'acte soignant. A ce sujet, nous pouvons reprendre les propos de Sylvie Séguret (le consentement éclairé en périnatalité et en

pédiatrie . La vie de l'enfant, édition eres) : « *Le prudent c'est celui qui, alliant habileté et vertu, ne se contente pas d'appliquer des lois, mais est capable de les rendre adéquates à un cas particulier : « la prudence ne porte pas seulement sur le général ; il lui faut aussi connaître les circonstances particulières ; car elle vise l'action et l'action porte sur des cas individuels » (Ethique à Nicomaque VI,7). Et s'il est prudent, le médecin qui « informe » ne sera jamais celui qui brise « les raisons d'espérer » (Georges David, membre de l'Académie de Médecine), car ce sont celles-là mêmes qui portent le malade ».*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Règlement (CE) no 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie. JO L378; 27/12/2006.
2. Directive de 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001.
3. Canguilhem G: « Le problème des régulations dans l'organisme et dans la société » (1955), in *Ecrits sur la médecine*, Paris, Seuil, 2002, p. 110-111
4. Pour une vue d'ensemble des textes de Bernard relatifs à la glycogénèse hépatique, cf. Cl. Bernard, *Notes, mémoires et leçons sur la glycogénèse animale et le diabète*, Paris, Cl. Tchou, 1965, t. 1.
5. Pour un historique retraçant les étapes de la formation progressive du concept bernardien de milieu intérieur, cf. M. D. Grmek : «Evolutions des conceptions de Claude Bernard sur le milieu intérieur », *Philosophie et méthodologies scientifiques de Claude Bernard* (coll.), Paris, Masson, 1967
6. Sur la formation de la théorie cellulaire au cours de la première moitié du 19e siècle, cf. M. Klein : « Histoire des origines de la théorie cellulaire » (1936), in *Regards d'un biologiste*, Paris, Hermann, 1980, pp. 7-69
7. Bernard C. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Genève : Editions du Cheval Ailé, 1945
8. Hottois G, Parizeau MH. *Les mots de la bioéthique : un vocabulaire encyclopédique*. Gembloux, Belgique : DeBoeck Université, 1993, 375p.
9. Doucet H. *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé*. Montréal, Québec : Les presses universitaires de Montréal, 2002, 265p.

10. Tubiana M. Histoire de la pensée médicale : les chemins d'Esculape. Manchecourt : Champs Flammarion, 1997, 714p.
11. Veressayev V. The memoirs of a Physician, traduit du russe par S. Linden. New York, Knopf, 1916, 332-366. Cité dans Expérimentation with human Beings, New York, sous la direction de J. Katz, Russell Sage Foundation, 1972, 291 p. OU An extract of his book, The Memoirs of a Physician, is published in: Katz, J. Experimentation with Human Beings, 1972, New York: Russell Sage Foundation, 284-291
12. Beecher H.K. "Ethics and Clinical research", N Eng J Med, 1966, 274:p.1354-1360
13. Directives concernant les nouveaux traitements médicaux et l'expérimentation scientifique sur l'être humain 28 février 1931  
<http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf> rubrique texte officiel
14. Code de Nuremberg (1946-1947)  
<http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf> rubrique texte officiel
15. World Medical Association, "Declaration of Helsinki: ethical principles for research involving human subjects", October 2000; [www.wma.net/e/policy/17-c\\_e.html](http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html)
16. Déclaration de Manille (1981) Projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Directives Internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains ; <http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf> rubrique texte officiel
17. The National Commission for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behaviour Research, the Belmont Report, 4è ed., Laval, Québec: Cahiers de Bioéthique, 1982, 233-250

18. Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals. International committee of medical journal editors. Ann intern med, 1982, 96 :766-771
19. De l'éthique au droit. Rapport au Conseil d'Etat, présidé par G. Braibant. La documentation Française, 1988, n° 4855, 208 pages
20. Doctorat d'éthique médicale et biologique, séminaire de recherche Le champ de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales, dite "loi Huriet-Sérusclat", le problème de la recherche pédiatrique en France. Synthèse du séminaire du Jeudi 20 novembre 1997, [www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique)
21. Résumé du rapport n° 2003 126 présenté par Mmes B. Roussille et Dr F Lalande, membres de l'Inspection générale des affaires sociales, octobre 2003
22. Position commune du Conseil en vue de l'adoption du règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, la directive 2001/83/CE, la directive 2001/20/CE et le règlement (CE) n°726/2004. Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire
23. Code de Santé Publique. Recherche biomédicale. Modifications de la loi du 20 dec. 1988 apportées par la loi du 9 août 2004. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (J.O. du 11 août 2004) relative à la politique de santé publique ; codifiée pour former les articles L 1121-1 à 1126-7 du nouveau code de la santé publique
24. Schnapper D. La démocratie providentielle. Essai sur l'égalité contemporaine, Gallimard, NRF Essais, Paris, 2002, 325 p
25. Rousseau J-J. Du contrat social ou principes du droit politique, Amsterdam, Rey, 1762. Une éd. Simple : Paris, Garnier-Flammarion, 1966, 188p

26. Kant E. trad. Renaut A., Métaphysique des mœurs I. Fondation, Paris, Flammarion, 1994, 207p
27. Rameix S. Fondements philosophiques de l'éthique médicale. France : Ellipses, 1996, 159p
28. Novembre 1998 ; Propositions politiques à la Commission Européenne par les Partenaires du Projet BIOMED-II, projet sur les Principes Ethiques de Base en Bioéthique et Biodroit
29. Tom L. Beauchamp et James F. Childress, Principles of Biomedical Ethics, NewYork/Oxford, Oxford University Press, 1979, 3<sup>e</sup> éd. 1989, 470p
30. Philippe Ariès, L'enfant et la vie familiale sous l'Ancien Régime. Paris, Seuil 1973. Chapitre 2 "la découverte de l'enfance"
31. Roger Mercier. L'enfant dans la société du XVIIIe siècle (Avant l'Émile) Dakar, Université de Dakar 1961 p. 21
32. Roger Mercier. L'enfant dans la société du XVIIIe siècle (Avant l'Émile) Dakar, Université de Dakar 1961 p. 145
33. Jacques Gélis, Mireille Laget et Marie-France Morel. Entrer dans la vie Naissances et enfances dans la France traditionnelle. Paris, Gallimard/Julliard 1978, chapitre 3
34. Michel Foucault, Les machines à guérir Aux origines de l'hôpital moderne. Bruxelles, Mardaga 1979, pp 7-17
35. Convention internationale des droits de l'enfant en 1989, dite Convention de New York
36. Charte des droits fondamentaux de l'union européenne (Nice 2000/C 364/01)
37. Garay A., Gromb S. (1996 ) Consentement éclairé et transfusion sanguine — aspects juridiques et éthiques, Rennes, Éditions ENSP [Pansier]
38. Charte de l'enfant hospitalisé (UNESCO, 1989)
39. Commentaires du Code de déontologie médicale, p. 158

40. Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à l'amélioration du système de santé. (Loi n°2002-303 du 04 mars 2002, JO du 05 mars 2002)
41. 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: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine Oviedo, 4.IV.1997 <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/164.htm>
42. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Guideline 14: Research involving children
43. IGAS. les essais cliniques chez l'enfant en France. Octobre 2003
44. Aubert Fourmy C. Information, consentement et refus de l'enfant dans la recherche biomédicale. Archives de Pédiatrie 2000 ; 7 suppl 2 : 159-61
45. V Signorelli. Le consentement parental aux essais cliniques de phase I en oncologie pédiatrique. Chronique d'un consentement annoncé ? DEA d'Ethique Médicale et Biologique, Université René Descartes, Paris V, Promotion 1996-1997.
46. Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent for research : a comparison between parents and investigators. Paediatric Anaesthesia 2002 May; 12(4):332-6
47. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand ? (Part I) Parental consent for children participating in clinical Anesthesia and Surgery research. Anesthesiology 2003; 98:603-8
48. Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis n° 79 intitulé Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments: un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme, 18 septembre 2003. <http://www.ccne-ethique.fr>

49. Snowdon C, Garcia J, Elbourne D. Making sense of randomization; responses of parents of critically ill babies to random allocation of treatment in a clinical trial. *Soc Sci Med* 1997; 45(9):1337-55
50. Van Stuijvenberg M, Suur MH, de Vos S, Tjiang G, Steyerberg E, Derksen-Lubsen G, Moll H. Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis child* 1998; 79:120-125
51. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep.* 1987 Apr;17(2):20-4
52. Horng S, Grady C. Misunderstanding in clinical research: distinguishing therapeutic misconception, therapeutic misestimation, and therapeutic optimism. *IRB.* 2003 Jan-Feb;25(1):11-6
53. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccione K, Lange B, Angiolillo A, Pentz R, Zyzanski S, Siminoff LA, Drotar D. Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA.* 2004 Jan 28;291(4):470-5
54. Levi R, Marsick R, Drotar D, Kodish E. Diagnosis, disclosure and informed consent: learning from parents of children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2000; 22 (1): 3-12
55. Edwards SJ, Lilford RJ, Thornton J, Hewison J. Informed consent for clinical trials: in search of the "best" method. *Soc Sci Med.* 1998 Dec;47(11):1825-40. Review
56. Jenkins VA, Fallowfield LJ, Souhami A, Sawtell M. How do doctors explain randomised clinical trials to their patients? *Eur J Cancer.* 1999 Aug;35(8):1187-93
57. Simon C, Eder M, Raiz P, Zyzanski S, Pentz R, Kodish ED. Informed consent for pediatric leukemia research: clinician perspectives. *Cancer* 2001 Aug 1;92(3):691-700

- 58.Kodish ED, Pentz RD, Noll RB, Ruccione K, Buckley J, Lange BJ. Informed consent in the Childrens Cancer Group: results of preliminary research. *Cancer*. 1998 Jun 15;82(12):2467-81
- 59.Simon CM, Siminoff LA, Kodish ED, Burant C. Comparison of the informed consent process for randomized clinical trials in pediatric and adult oncology. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2708-17
- 60.Miller VA, Drotar D, Burant C, Kodish E. Clinician-parent communication during informed consent for pediatric leukemia trials. *J Pediatr Psychol*. 2005 Apr-May;30(3):219-29. Epub 2005 Feb 23
- 61.Simon C, Zyzanski SJ, Eder M, Raiz P, Kodish ED, Siminoff LA. Groups potentially at risk for making poorly informed decisions about entry into clinical trials for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2173-8
- 62.Levine RJ. Ethics of clinical trials-do they help the patient ? *Cancer* 1993, 72 n°9 : 2805-2810
- 63.Brown RF, Butow PN, Ellis P, Boyle F, Tattersall MH. Seeking informed consent to cancer clinical trials: describing current practice. *Soc Sci Med*. 2004 Jun;58(12):2445-57
- 64.Information des patients – Recommandations destinées aux médecins (Mars 2000). Disponible sur : <http://www.anaes.fr>
- 65.M. Wolf. Limites d'application de la loi Huriet : l'exemple du consentement éclairé lors des essais thérapeutiques d'Aide Médicale urgente. *Réan. Urg.* 1994, 3 : 425-428
- 66.Kupst MJ, Patenaude AF, Walco GA, Sterling C. Clinical trials in pediatric cancer: parental perspectives on informed consent. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Oct;25(10):787-90
- 67.Harth SC, Thong YH. Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Soc Sci Med*. 1995;40:1573-1577

68. Rothmier JD, Lasley MV, Shapiro GG. Factors influencing parental consent in pediatric clinical research. *Pediatrics* May 2003; 111(5):1037-41
69. Zupancic JA, Gillie P, Streiner DL, Watts JL, Schmidt B. Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. *Pediatrics*. 1997 Jan;99(1):E6.
70. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Participation of children in clinical research: factors that influence a parent's decision to consent. *Anesthesiology*. 2003 Oct;99(4):819-25
71. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):727-32
72. Broome ME, Stieglitz KA. The consent process and children. *Research in Nursing and Health*, 1992; 15: 147-152
73. Broome ME. Consent (assent) for research with pediatric patients. *Seminars in Oncology Nursing* 1999; 15(2):96-103
74. Le consentement éclairé en périnatalité et en pédiatrie. Sous la direction de Sylvie Séguret. Editions Erès. 175 pages
75. Weithorn LA, Campbell SB. The competency of children and adolescents to make informed treatment decisions. *Child Development* 1982;53:1589-1598
76. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand ? (Part II) Assent of children participating in clinical Anesthesia and Surgery research. *Anesthesiology* 2003; 98:609-14
77. Ondrusek N., Abramovitch R., Pencharz P., Koren G. Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research. *Journal of Medical Ethics* 1998;24: 158-165

78. Abramovitch R., Freedman JL, Henry K, Van Brunshot M. Children's capacity to agree to psychological research: knowledge of risks and benefits and voluntariness. *Ethics and Behavior*, 1995; 5:25-48
79. Olechnowicz JQ, Eder M, Simon C, Zyzanski S, Kodish E. Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):806-14
80. Barnett K, Harrison C, Newman F, Bentley C, Cummins C. A randomised study of the impact of different styles of patient information leaflets for randomised controlled trials on children's understanding. *Arch Dis Child*. 2005 Apr;90(4):364-6
81. Broome ME., Richards DJ. The influence of relationships on children's and adolescents' participation in research. *Nursing Research* May/June 2003; 52(3): 191-7
82. National Institutes of Health: Policy on the Inclusion of Children as Subjects in clinical Research. Bethesda, MD, Office of Extramural Research, 1997
83. Dorn LD, Susman EJ, Fletcher JC: Informed consent in children and adolescents: age, maturation and psychological state. *J Adolesc Health* 1995; 16:185-190
84. Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. *J Pediatr* 1992 Oct;121(4):547-52
85. Levine RJ. Adolescents as research subjects without permission of their parents or guardians: ethical considerations. *Journal of adolescent health* 1995; 17:287-297
86. Spinetta JJ, Masera G, Jankovic M, Oppenheim D, Martins AG, Ben Arush MW, van Dongen-Melman J, Epelman C, Medin G, Pekkanen K, Eden T; SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology.

Valid informed consent and participative decision-making in children with cancer and their parents: a report of the SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol.* 2003 Apr;40(4):244-6

87.Zinner SE. The elusive goal of informed consent by adolescents. *Theoretical Medicine* 1995;16:323-331

88.ML. Eder, AD. Yamokoski, PW. Wittmann, ED. Kodish. Improving Informed Consent: Suggestions From Parents of Children With Leukemia. *Pediatrics* 2007; 119: e849-e859

89.I. Fauriel. Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés. Thèse : Ethique médicale et Biologique 2004,173p.

<http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf>

## ANNEXES

ANNEXE I  
« MORCEAUX CHOISIS »

## Etat de choc

« Il y a des choses que j'ai zappées dans ma tête parce que je crois qu'on était tellement sous le choc »

« Je crois que dès le départ j'étais pas dans l'état d'esprit de tout comprendre. Moi je voulais simplement qu'on me rassure je crois »

« C'est vrai que c'est beaucoup de choses à prendre et puis on est dans un état de fatigue et de stress. »

« Faut être honnête les 15 premiers jours, moi je ne connais pas un parent qui peut être attentif à ce qu'on lui annonce, on n'y est pour personne déjà, on est plus là, on est concentré sur l'enfant, point final »

« la première fois que vous arrivez, vous êtes condamnés donc vous n'avez pas le temps de penser à la survie, à J21 on commence déjà à envisager une partie de l'avenir donc là les questions sont un peu plus pertinentes, plus pointues, mais sinon, non »

« Ce qui est assez extraordinaire c'est la capacité que l'on a à ne pas retenir. »

## Risques

« Je pense qu'on a quand même pas mal insisté sur les risques, je dirais les conséquences secondaires donc c'est évidemment ça qui fait qu'à un moment donné on se dit : bon, on va la transformer en cobaye chimique. »

« Je crois que j'ai retenu tout ce qui était lié à la douleur en fait, le reste j'ai du zapper en me disant que ce n'était pas important. »

« Les risques on les accepte parce qu'il faut être quand même optimiste et se dire que c'est 1% et puis voilà. »

« On avait pas le recul encore pour voir que ces risques sont vraiment très relatifs et puis très exceptionnels. »

« On a l'impression que c'est quand même une mise à plat de tout ce qui peut se produire un peu comme une posologie dans un médicament où l'on vous dit tout ce qui peut arriver, où quand même il y a beaucoup de choses qui n'arrivent pas. »

« On a l'impression d'avoir une galerie des horreurs »

« On nous a énoncé des listes complètes des risques quels qu'ils soient, majeurs importants liés à la maladie, comme des risques rares et minimes et ça fait beaucoup d'informations et on n'est pas apte à ce moment-là à trier, là je crois que c'était trop. »

« Qu'on sache tout de suite au moment où ça arrive c'est bien mais est-ce que c'est la peine de faire tout le déballage des effets secondaires ? »

### **Bénéfices collectifs**

« Surtout pour les autres, pour l'avenir parce qu'il y en a d'autres aussi... qui sont morts pour elle, qui sont passés par là et donc la science avance quand même et elle bénéficie de tout ce travail. »

« Parce que si tous les parents avaient refusé à l'heure d'aujourd'hui on aurait peut-être pas un traitement comme ça et on ne saurait pas comment soigner cette maladie-là et il y en aurait peut-être qui seraient décédés déjà depuis longtemps. »

« Ecoutez, quand c'est votre propre gamin qui est... non franchement c'est pas votre première priorité. Alors après, intellectuellement on peut de dire : oui, c'est comme ça que la médecine progresse, en faisant des expérimentations et tout mais moi je préfère qu'on expérimente sur des rats que sur mon fils vous voyez ? Bon maintenant, que ça serve à quelque chose, oui bien sûr. C'est pas notre souci premier les autres gamins, ça se comprend quand même »

« Dans un premier temps je vais vous dire franchement on est égoïste, complètement donc c'est notre enfant d'abord. »

### **Alternative**

« On ne nous a pas présenté d'autres alternatives. Y en a t-il d'autres ? Je n'en sais rien. J'ai simplement posé la question au docteur et le docteur m'a répondu : « De toute façon si vous n'acceptez pas le protocole, on la soignera quand même différemment. ». Ce n'est peut-être pas la seule possibilité de la soigner mais en tous les cas c'est présenté comme l'alternative numéro 1, celle qui offre les meilleurs résultats. »

« S'il y avait par exemple deux choix, je sais pas si elle nous aurait proposé 2 choix mais bon, elle nous a proposé un choix »

« C'est vrai qu'on nous aurait peut être proposé deux traitements, la question se serait posée, là c'est celui-là qui va guérir J. donc il faut marcher avec cet objectif là »

« J'ai même pas posé la question : qu'est-ce qu'il y a d'autre ? »

« On n'a pas posé la question je crois parce qu'on n'a pas voulu jouer avec l'avenir de notre enfant. »

« Si on avait refusé, de quelle façon va être soignée notre fille ? C'est ça qui faisait peur quelque part. On sait pas, est-ce qu'elle aurait été plus ou moins délaissée ? Donc c'est pour ça qu'on se dit : il faut la faire, point. »

### **Liberté d'arrêter**

« C'est plutôt de savoir qu'on prend une décision dans un moment où on n'est vraiment pas en mesure émotivement de la prendre mais en sachant très bien que si après, il y a quelque chose qui nous gêne, qui nous choque, qu'on n'a pas compris etcetera, qu'on peut éventuellement revenir sur cette décision. »

« Bon, chacun a sa loi, chacun a sa religion donc nous, on a des grands rabbins. Par exemple, si je téléphone à un rabbin et qu'il me dit qu'il faut arrêter, je l'arrêteraï. Ils accepteront les médecins ? »

### **Décision**

#### **pas le choix**

« C'est pas une véritable décision parce que dans une décision, ça veut dire qu'on a un choix, j'ai le sentiment que là, il n'y avait pas vraiment le choix. C'est un mal pour un bien mais bon on n'a aucune certitude dès le départ. »

« Je crois qu'il n'y a pas eu de décision, enfin c'est... quand on a signé le protocole, j'ai pas eu l'impression de prendre une décision, je vous dit, j'ai eu le soulagement de me dire : il y a une façon de le soigner, c'est celle ci, voilà c'est tout. »

« On avait pas vraiment le choix de toute façon, enfin moi je l'ai vécu comme une obligation. On est un petit peu obligé de... enfin obligé, c'est pas une obligation, on peut accepter ou refuser mais je veux dire, nous on ne peut rien faire en tant que parents, je veux dire on n'est pas médecin donc on ne peut pas l'aider autre qu'en acceptant les décisions des médecins »

« Pourquoi avoir le choix quand on nous propose quelque chose de bien ? »

« Le principe d'accepter un protocole tant qu'il n'y en pas deux c'est pas choquant en soi, c'est normal et puis on n'est pas en mesure de savoir »

« Je dirais que la réflexion elle s'est faite quasiment immédiatement dans la mesure où on ne nous a pas présenté d'autres alternatives. »

« Donner son accord ça veut potentiellement dire qu'on choisit entre différentes options on ne les a pas vues, pour nous il y avait une option c'est qu'il soit soigné et guérit mais on voit pas bien entre quoi on aurait pu choisir. »

« Je me suis dit : tiens, c'est marrant qu'on signe la chimio alors que bon, qu'est-ce qu'on peut bien faire quoi ? On n'a pas mieux à proposer donc... »

« En fait, je voyais pas d'autres choix possibles, elle était malade, il y avait un traitement, il fallait le suivre. Je ne vois pas surtout comment on aurait pu la soigner autrement. »

### **Confiance**

« Je me suis dit que s'ils me proposent ça c'est que c'est la meilleure solution pour mon enfant donc une espèce de confiance que j'ai faite à la médecine et j'espère que l'avenir me dira que j'ai eu raison. »

« Je me dis que c'est un protocole qui a été rodé, que c'est entre guillemets une routine pour l'hôpital donc voilà, je vois pas pourquoi j'aurais refusé. »

« Ça a été vite parce qu'on savait que la vraie étape, le vrai choix, la vraie participation à la notion de recherche n'arrivait que quelques semaines après. On savait que ça viendrait plus tard, qu'on aurait le temps de réfléchir et qu'on pouvait réagir et s'engager jusqu'au dernier moment. C'est un consentement sans en être un quand on est obligé de le prendre dans l'urgence. Je considère que jusque là c'est un contrat de confiance avec des gens qui proposent un protocole, qui connaissent leur job. »

« Vous savez, quand c'est la santé de votre enfant, on vous dit : ça c'est le mieux, moi je suis pas un spécialiste, c'est pas mon métier donc j'ai un médecin qui est compétent qui me dit : « Voilà, il n'y a pas mieux à l'heure actuelle » bah je lui fais confiance, on y va, c'est aussi simple que ça. »

« Le médecin il a appris tant d'années, il sait qu'est-ce qu'il fait, il va pas donner quand même n'importe quoi à l'enfant donc même si je sais pas vraiment les noms des médicaments et tout mais donc le médecin il me dit : bon voilà, votre fils il a eu telle chose, il faut qu'on donne. Je suis obligée d'être d'accord. Je dis non, à quoi ça servirait de dire non ? »

« Je préfère qu'on demande notre avis mais en sachant aussi qu'on fait 100 % confiance aux médecins qui connaissent leur boulot. »

« A partir du moment où on est ici, on est quand même des gens dits à peu près civilisés et conscients donc on s'en remet complètement au médecin, on est dépendant du médecin. On essaye même pas de d'inventer médecin ni de le contredire. C'est une confiance aveugle. »

« On est quand même obligé de faire confiance aux gens qui soignent votre enfant et d'une certaine manière, on est complètement livré à eux donc on leur accorde sa confiance ou on leur accorde pas et moi je trouve que dans la mesure où on leur accorde, il faut aller jusqu'au bout. »

« Moi je pense que les médecins sont là pour ça et c'est à eux de prendre la décision... si elle a besoin de ce traitement, enfin je pense qu'ils sont plus au courant que nous quand même. »

« On fait entièrement confiance à un protocole qui est bien établi avec des années d'expériences, on sait que nous on bénéficie des taux de succès et de guérison de cette maladie qui sont très importants donc on a tout intérêt à faire partie de ce genre de choses pour que ça évolue. On a vraiment été confiant dans le protocole et dans le système hospitalier. »

« A partir du moment où on reconnaît à l'autre sa compétence, c'est vraiment une histoire de confiance. »

« Sur l'instant on réfléchit pas vraiment. Je pense qu'on fonce et c'est tout. »

« On devrait avoir confiance aux médecins qu'ils ne proposent pas une procédure qui est pire que le standard. »

« J'y suis allée les yeux fermés quoi, ça a été vraiment les yeux fermés. »

« Je considère que chacun son métier... Je fais confiance dans les médecins et... ils savent ce qu'ils font donc bon... Je fais confiance à partir du moment où je comprends comment ça se passe »

« J'ai trouvé même ça inutile ce questionnaire parce que moi j'ai estimé qu'ils auraient du le faire tout de suite, qu'ils avaient même pas à poser la question pour le faire. »

« C'est une décision qui en apparence est collective mais bon, c'est essentiellement une décision médicale et que nous parents, faisons confiance à la médecine, je dirais on se sent co-décideurs plus ou moins volontaires. »

« Du moment qu'on s'est senti en confiance mon mari et moi, on n'allait pas se mettre en compétition avec un savoir de médecins acquis de longue date donc entre guillemets, à chacun son boulot. »

### **Autres**

« C'était la raison pour laquelle on a participé, c'est parce que c'était une démarche scientifique et pour qu'il y ait un résultat scientifique, il faut que vous ayez des personnes qui participent. »

« De toute façon je vois qu'il y a des gens qui se démènent pour guérir mon enfant donc c'est pas non plus pour leur mettre des bâtons dans les roues, je suppose que s'ils font ça c'est que c'est pas pour faire du mal à l'enfant, au contraire c'est pour faire progresser sa maladie donc ça ne peut être qu'un plus »

« L'ennemi c'est la maladie et puis ce qu'on veut c'est guérir ça veut dire le meilleur traitement après que ce soit tel ou tel traitement, moi je pense c'est les médecins qui peuvent juger »

« C'était quelque chose que les médecins étaient obligés de faire pour pouvoir faire évoluer les traitements et pour pouvoir essayer de diminuer les effets indésirables qu'ils peuvent avoir. On accepte pour ces raisons-là. »

« Rentrer dans le protocole permet d'avancer les choses. »

« Si je ne donne pas mon accord pour ce traitement-là... il va mourir. »

« C'est très dur pour les parents parce qu'on prend une décision pour elle. On prend la décision de faire souffrir notre fille pendant un an en se disant que c'est la seule solution pour qu'on ait la chance de la sauver. »

« Alors je dis pourquoi hésiter alors que c'est pour le bien de ma fille... et s'il y avait des conséquences il y avait des traitements pour ces conséquences, alors j'ai pas hésité du tout »

« Il m'a dit de bien réfléchir et de relire et lorsque j'ai relu, j'ai remis le papier l'après-midi même en fait. Il m'avait dit de lui remettre le papier le lendemain mais je lui ai dit que ce n'était pas la peine. »

« Nous on voulait signer tout de suite et il nous a dit : « Prenez le temps de bien lire etcetera. »

## **Signature**

« C'est comme une opération, c'est une histoire d'assurance, ni plus ni moins. »

« Ça nous engage, à partir du moment où il y a une signature, c'est qu'en cas de problèmes, j'en sais rien moi : et bah vous avez signé monsieur, madame, vous avez signé oui. »

« Il n'y aurait pas ce contexte légal, on se serait très bien passé de ce qu'on nous demande notre avis. Je pense que derrière il y a tout un contexte juridique, faut qu'on donne notre accord. S'il y a une loi qui prévoit tout ça c'est qu'il y a certainement des gens qui ont l'impression que le monde médical a fait des erreurs et essayent de rechercher des responsabilités »

« C'est le départ. C'est un départ, le début, le début du protocole, oui, c'est symbolique quelque part oui. »

« Par rapport à la signature et tout ils nous ont dit : « Prenez votre temps. » Et c'est même moi qui ait dit : « Non, on peut le signer maintenant. » Enfin pour moi, j'avais l'impression qu'il fallait aller vite. »

« En fait pour moi le fait d'avoir notre signature, c'est une couverture pour... de toutes façons, non ? »

« Comme je dis, c'est un engagement mutuel... l'hôpital l'a signé et puis nous on l'a signé aussi... c'est vrai dans les deux sens quoi, on leur confie notre enfant et eux s'engagent aussi en contrepartie à respecter le protocole. »

« Spontanément on nous aurait demandé de signer tout de suite, mon mari et moi l'aurions fait. »

« C'est le consentement éclairé sur lequel d'ailleurs on a... pour moi ça me faisait penser aux contrats d'assurance. »

« Pour nous c'était vraiment juste de signer pour information, c'est comme ça que je l'ai vu. »

« C'est pas un transfert de la responsabilité du médecin vers nous » « est ce que vous êtes d'accord ? C'était plus est ce que vous avez compris ? »

### **Information**

« Moi j'ai pas peur d'être bête donc quand je comprends pas bien j'appelle et ils m'expliquent. »

« En plus le fait qu'on ait posé des questions au fil de l'eau, qu'elle y ait répondu, ça explique sans doute qu'on ait pris notre décision quasi instantanément. »

« Je pense qu'après il faut faire le tri un peu dans son cerveau et puis après redemander si on n'est pas sûr »

« Moi ce qui m'a un peu gêné là-dedans, c'est qu'on a mélangé la présentation du traitement avec les différentes étapes et cette histoire de randomisation sur la D.N.R qui... »

« Elle a tout étalé sur la table »

« En général les médecins « vous avez compris ? » Vous dites oui sur le coup et puis après... »

### **Document**

« Moi j'en ai besoin, je le prends très souvent, j'ai vraiment besoin de voir ce qui a été fait, ce qui nous reste à parcourir, les étapes oui, pour me positionner dans le temps oui, j'en ai besoin. C'est la Bible. Le document qu'on nous donne, c'est la Bible. Et on le suit »

« On n'est pas en état de fixer complètement tout donc c'est bien d'avoir tout écrit même si on n'était pas sous le coup de l'émotion, c'est des nouvelles terminologies, c'est des nouveaux trucs et c'est bien d'avoir un support écrit. »

« Ça m'a fait plus une impression de papier d'assurance, vous savez quand c'est écrit en très petit et que... c'est le genre de document qu'on ne lit jamais quoi. »

## **Médecin**

« Je pense que le fait que ce soit quelqu'un qui soit communicant, ouvert et puis facile à aborder et puis qui a annoncé les choses et expliqué les choses de manière quand même sérieuse, telles qu'elles étaient, sans noircir le tableau mais sans l'embellir non plus, elle a joué un rôle très professionnel à mon sens. »

« Ce que je souhaite vis-à-vis des médecins c'est qu'il y ait vraiment une communication qui soit permanente, ça c'est vraiment un élément qui... c'est fondamental. Donc c'est extrêmement important qu'on nous dise franchement les choses, qu'on ne nous laisse pas espérer ou angoisser inutilement. »

« Que ce soit quelqu'un qui ait été clair, pédagogue, franc, direct, pas du tout paternaliste, a amplifié cette confiance à priori qu'on avait. C'est une des qualités que j'apprécie énormément chez elle, c'est qu'elle dit les choses clairement, simplement, sans en rajouter, sans en enlever. »

« Il est très franc, très direct et moi je préfère que ce soit bien clair dès le départ, ça sert à rien de dire du « peut-être, éventuellement », dans ce genre de chose il n'y a pas à tourner autour du pot, vaut mieux aller droit au but. »

« Quand il y a un bon dialogue quand c'est clair quand on a les bonnes informations je pense que ça ne devrait pas poser de problèmes de signer un document comme ça »

« J'ai apprécié qu'elle prenne le temps nécessaire à un peu dédramatiser, à dire : on fait ceci, on fait cela, avec des termes un peu moins spécifiques pour qu'on comprenne bien. »

« C'est vrai que le fait d'avoir de très bonnes relations aussi bien avec les médecins qu'avec les infirmières, tout le service, je veux dire c'est un service qu'est formidable et ça aide énormément aussi le fait d'accepter... »

« Sa manière de dire que L. avait une leucémie, à la limite j'ai presque trouvé que c'était un peu brutal parce que c'était très scientifique donc effectivement, ça c'est le côté qui peut être un peu

critiquable mais à contrario, ça a un gros avantage, c'est qu'on a l'impression qu'ils vous disent tout, qu'ils ne vous cachent rien et on n'a pas cette idée de manigance, de ruse, de... »

« Par rapport au médecin on ne peut que lui faire confiance, oui ça c'est clair mais c'est une personne qui de toute façon, de par son sérieux et sa façon d'expliquer tout ça, qui inspire le respect et la confiance. »

## **Enfant**

« Je dirais au niveau 4 ans quand même, ils ont déjà de l'esprit parce que s'ils comprennent déjà ce qu'ils dessinent, s'ils comprennent déjà des histoires, je dirais qu'ils comprennent aussi ce que peuvent dire un médecin. »

« Peut-être plus dans le sens de s'engager, de participer, c'est-à-dire d'être partie prenante...participer activement à un traitement en s'engageant par écrit... ça me paraît indispensable par rapport à ce qu'on peut voir, ce qui se passe dans une tête d'ado. » « Plus au sens d'une co-responsabilité, d'une co-participation. »

« Moi quand je lui ai tendu la feuille, c'était pas pour... c'était plus dans une idée d'adhésion que d'autorisation en fait. C'était plus dans une idée de le faire participer »

« Oui, par contre là oui parce que je pense ça responsabilise l'enfant et qu'il prend plus conscience vraiment de ce qui se passe et qu'effectivement il sera peut-être plus capable d'accepter le traitement. »

« C'est clair que bon, quand ils sont ados, je pense que c'est plus à eux de prendre la décision et pas aux parents, même s'ils sont pas majeurs. »

« Dans la mesure où il a envie de donner son avis oui, un espèce de droit d'audition comme on le fait dans les procédures civiles. »

« C'est tout simplement pas évident de lui expliquer donc c'est complètement illusoire d'avoir son accord. »

« Il n'y a pas d'âge, il y a même des adultes qui ne sont pas capables de prendre cette décision-là mais un enfant je dirais c'est encore pire, ils sont encore moins aptes. »

« Ben je trouve c'est pas bien trop aussi d'expliquer aux enfants parce qu'après, de leur faire entrer la peur de vie et tout, il faut laisser l'âge faire son... pas trop dire aux enfants, après ça les préoccupe et puis doivent étudier, ils doivent être à l'école, ils ont pas besoin de se faire trop de soucis. »

« Enfin franchement ça me viendrait pas à l'idée de lui demander est-ce qu'il est d'accord ou pas. »

« Qu'est ce qui allait arriver dans la famille si l'enfant refusait d'être traité ? Si une famille décide de renoncer à tous les traitements qui sont établis, qu'on sait qu'ils marchent, je crois c'est plutôt l'enfant devrait avoir le pouvoir de décider à ce moment là qu'est ce qu'il a envie de faire. C'est plutôt dans ce sens où il y a plus de risque pour l'enfant peut être. »

« Dire à un enfant de 12 ans : est-ce que tu veux bien te faire soigner ? C'est ridicule au jour d'aujourd'hui. Imaginez qu'il vienne et qu'il nous dit qu'il n'a pas envie, alors on fait quoi, on ne la fait pas alors ? De là à leur laisser la décision, on frise le comique là je pense »

« Non, on ne va pas demander ça à un enfant, qu'est-ce qu'il peut comprendre ? »

« Moi j'y crois pas du tout, je pense que le consentement de l'enfant sera le résultat de tout ce que les adultes auront fait autour de lui et en particulier les parents et que c'est tellement facile de le faire aller dans un sens plutôt qu'au autre. L'enfant, il va faire confiance à ses parents, c'est tellement évident donc il va finir par se déterminer en fonction de ses parents. Moi je trouve que c'est vraiment de la démagogie, j'y crois pas du tout. »

« Vous croyez vraiment qu'un enfant s'il signe un papier, il se rend compte éventuellement de la responsabilité du papier qu'il signe ? Il y a des adultes, c'est fait pour ça les adultes quand même un petit peu »

« Je pense que j'en voudrais énormément à la médecine de laisser la possibilité à l'enfant de choisir »

« Je laisserais pas le choix à un enfant de décider de sa propre vie »

## **Réflexions**

« Quelque part je me dis que j'ai vu quelque chose de bien à travers la petite »

« Je trouve que dans la mesure où on commence à vous demander votre avis, je trouve que c'est déjà un luxe et qu'on pourrait tellement faire de choses sans vous demander votre avis qu'il faut déjà s'estimer heureux je trouve. »

« Je pensais que c'était juste un éclairage, un droit de savoir. »

« J'étais très positivement étonnée d'avoir été mise au courant et impliquée. »

« C'était une goutte d'eau par rapport à l'intégralité de ce qui nous arrivait, à la masse d'émotion, de douleur.. »

« D'une certaine façon on subit...mais pas de façon désagréable »

## ANNEXE II : CANEVAS DES ENTRETIENS

NOM DU PROTOCOLE

Date :

## **CANEVAS D'ENTRETIEN AVEC LES PARENTS**

NOM DE L'ENFANT :.....

PRENOM :.....

DDN :.....

Durée =

Personne rencontrée =

### **Données sociodémographiques**

- Quelle est la **profession** exercée par la mère ? Quelle est la profession exercée par le père ?
- Quelle est votre **origine géographique** ? Quelle est votre langue maternelle ? Votre **situation conjugale** ?
- Avez-vous d'autres enfants (**fratrie**) ?

### **Compréhension des parents**

**CP1** : Le traitement de votre enfant a-t-il été réalisé dans le cadre d'un protocole de **recherche** ?

**CP2-CP6** : Pensez-vous que le protocole vous a été **correctement expliqué** ? Par qui ? Vous étiez tous les 2 ?

**CP7- CP8** : Recherchez-vous personnellement des **informations** sur le protocole ? Si oui, quelles sont vos sources ?

**CP9** : Pourquoi vous a-t-on proposé ce protocole (**But**) ?

**CP10** : Qu'est ce qui était prévu pour votre enfant dans le cadre de ce protocole (**Déroulement du Protocole**) ?

**CP11** : Parfois deux groupes de patients comparables reçoivent un traitement qui est en partie différent afin de pouvoir comparer 2 médicaments ou 2 types de cures de chimiothérapie, savez-vous comment a été choisi le traitement reçu par votre enfant (**Randomisation**) ?

**CP12** : Pouvez-vous me décrire le ou les bénéfices attendus pour votre enfant dans ce protocole (**Bénéfice individuel**) ?

**CP13** : Voyez-vous un intérêt à ce protocole pour d'autres enfants (**Bénéfice collectif**) ?

**CP14** : Quels étaient les risques possibles pour votre enfant dans le cadre du protocole (*Risques*) ?

**CP15** : Pouviez-vous changer d'avis une fois que l'étude avait commencé (*Liberté d'arrêter*) ?

**CP16** : Si vous n'aviez pas été d'accord pour que votre enfant participe au protocole, quels soins aurait-il reçu (*Alternative*) ?

**CP17** : La participation de votre enfant dans le protocole était-elle volontaire, libre de toute pression (*Volontariat*) ?

**CP18** : Quelle était la durée approximative qu'on vous avait décrite à l'époque à propos de la participation de votre enfant dans le protocole (*Durée de participation*) ?

**CP19-CP20** : Que pensez-vous de la **notice d'information** destinée aux parents ?

**CP21** : Y a-t-il des éléments du protocole que vous n'aviez pas compris lors du recueil de consentement ?

## Décision

**D22** : Comment avez-vous *vécu* la décision que vous avez prise concernant la participation, ou non, de votre enfant au protocole ?

**D23-D24** : Pouvez-vous m'expliquer comment vous avez pris votre décision ? Quel a été votre délai de réflexion ?

**D25** : Quel a été *l'élément principal* qui a influé sur votre décision ?

**D26-D27** : Avez-vous demandé *conseil* à votre entourage ? Cela a-t-il eu un poids dans votre décision ?

**D28** : D'après vous, la *relation* que vous avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur votre décision ?

**D29** : Qu'attendez vous du médecin ?

**D30** : D'après vous, qui a pris la *décision finale* ?

**D31** : Que représente pour vous la *signature* du formulaire de consentement ?

## Consentement de l'enfant

**CE33** : Votre enfant a-t-il été informé ?

**CE 34-CE35** : Si oui, Estimez-vous que votre enfant a été correctement *informé* ? Par qui ?

**CE36** : D'après vous, *qui* doit donner l'information à votre enfant ?

**CE 37** : Si l'enfant a été informé, pensez vous qu'il a bien *compris* le protocole ?

**CE38-CE40** : Votre enfant a-t-il *participé à la décision finale* ? Pourquoi ? Est-ce pour vous indispensable?

**CE42-CE43** : Faut-il un *document* spécialement conçu pour l'enfant dans un langage approprié qui lui explique comme à vous le protocole ?

**CE44-CE45** : Pensez-vous que votre enfant doive aussi *signer* ? Y a-t-il un âge pour ça ?

**CE46** : A partir de **quel âge** pensez vous qu'un enfant puisse prendre la décision de participer (ou non) à un protocole de recherche ?

## Les essais cliniques

**EC47** : Que pensez-vous de la participation des enfants à la **recherche biomédicale** ? Pourquoi ?

**EC48** : Connaissez-vous la **législation** sur les essais cliniques ? Si oui, quelle est-elle ?

## Q49- Que faut-il améliorer ?

Attentes, souhaits...

NOM DU PROTOCOLE

Date :

## **CANEVAS D'ENTRETIEN AVEC L'ENFANT**

NOM DE L'ENFANT : .....

PRENOM : .....

DDN : .....

Durée=

### **Données sociodémographiques**

En quelle classe es-tu ?

### **Compréhension de l'enfant**

- Le traitement que tu as reçu a-t-il été réalisé dans le cadre d'un **protocole de recherche** ?
- Penses-tu que le protocole t'a été **bien expliqué** ? Par qui ? D'après toi, **qui** doit te donner l'information ?
- Recherches-tu personnellement des **informations** sur le protocole ? Si oui, quelles sont tes sources ?
- Pourquoi a-t-on proposé ce protocole à toi et à tes parents (**But**) ?
- Qu'est ce qui était prévu pour toi dans le cadre de ce protocole (**Déroulement du Protocole**) ?
- Si dans le protocole deux traitements différents étaient possibles, sais-tu comment a été choisi le traitement (**Randomisation**) ?
- Peux tu me décrire le ou les bénéfices attendus pour toi dans ce protocole (**Bénéfice individuel**) ?
- Peux-tu me décrire le ou les bénéfices possibles pour d'autres enfants dans ce protocole (**Bénéfice collectif**) ?
- Quels étaient les risques possibles pour toi dans le cadre du protocole (**Risques**) ?
- Est-ce que toi ou tes parents pouvaient changer d'avis une fois que l'étude avait commencé (**Liberté d'arrêter**) ?

- Si tes parents ou toi n'avez pas été d'accord pour que tu participe au protocole, quels soins aurais-tu reçu (*Alternative*) ?
- La participation de tes parents et de toi dans le protocole était-elle volontaire (*Volontariat*) ?
- Quelle était la durée approximative qu'on avait décrit à tes parents et à toi à l'époque à propos de ta participation dans le protocole (*Durée de participation*) ?
- Y a-t-il des éléments du protocole que tu n'avais pas compris lors du recueil de consentement ?

### Décision de l'enfant

- A-t-on demandé ton *avis* pour la décision? Pourquoi? Est-ce pour toi indispensable?
- D'après toi, qui a pris la *décision finale* ?
- Que représente pour toi la *signature* du formulaire de consentement ? Est-ce qu'on te l'a proposé ? As-tu lu le document que tu as signé ?
- D'après toi, la *relation* que tes parents et toi avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur la décision ? Qu'attends-tu du médecin ?
- Faut-il un *document* spécialement conçu pour l'enfant qui expliquerait le protocole ? Sous quelle forme ?
- A partir de **quel âge** penses-tu qu'un enfant puisse prendre la décision de participer (ou non) à un protocole de recherche ?

### Les essais cliniques

- Que penses-tu de la participation des enfants à la **recherche biomédicale** ? Pourquoi ?
- Connais-tu la **léislation** sur les essais cliniques ? Si oui, quelle est-elle ?

NOM DU PROTOCOLE :  
D'INCLUSION :

DATE

**QUESTIONNAIRE MEDECIN: CONSENTEMENT ECLAIRE (1<sup>er</sup> ENTRETIEN)**

NOM DE L'ENFANT :  
NAISSANCE :

PRENOM :

DATE DE

**\* Barrer les mentions inutiles**

Pathologie de l'enfant : .....

Randomisation :

OUI  NON

Si groupe de randomisation, lequel ? : .....

Chirurgie :

OUI  NON

Radiothérapie :

OUI  NON

Si oui :  Avant chirurgie

Après chirurgie

Toxicité :  OUI  NON

Si oui, laquelle ou lesquelles ? .....

*Le double consentement*

L'information a-t-elle pu être donnée aux deux parents ?  OUI  NON

Y a-t-il eu un entretien spécifique pour la demande du consentement ?  OUI  NON

Temps consacré à l'information sur ce protocole : .....

Délai de réflexion nécessaire pour le consentement :

.....

*La place de l'enfant*

L'enfant a-t-il été informé sur le protocole ?  OUI  NON

Si non, pourquoi ?

Âge de l'enfant  Etat clinique de l'enfant  Autre : .....

Quelle(s) personne(s) a (ont) donné l'information à l'enfant (maladie ± protocole)?

MEDECIN  PERE  MERE  AUTRE Préciser : .....

L'enfant a-t-il participé la décision?

OUI  NON

Si non, pourquoi ?

Âge de l'enfant  Etat clinique de l'enfant  Autre : .....

*Les possibilités d'inclusion*

Parmi les éléments suivants, le(s)quel(s) peu(ven)t représenter une difficulté pour inclure UN enfant dans un protocole ?

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Compréhension                 | <input type="checkbox"/> Qualité de la relation médecin/patient | <input type="checkbox"/> Disponibilité (médecin, patient) |
| <input type="checkbox"/> 1 <sup>ère</sup> consultation | <input type="checkbox"/> Présence d'un seul parent              | <input type="checkbox"/> Situation familiale              |
| <input type="checkbox"/> Autre.....                    |   |   |
| .....  |   |   |
| .....  |   |   |

*Investissement de l'investigateur*

Avez-vous été impliqué dans la conception du protocole ?  OUI  NON

Combien de formulaires de consentement recueillez-vous en moyenne par an ?

- |                             |                               |                              |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <5 | <input type="checkbox"/> 5-20 | <input type="checkbox"/> >20 |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|

Expliquer aux parents cet essai vous a semblé :  FACILE  DIFFICILE

Expliquer à l'enfant cet essai vous a semblé :  FACILE  DIFFICILE

Commentaires libres :

.....  
.....  
.....  
.....

NOM DU PROTOCOLE :  
D'INCLUSION :

DATE

<b>QUESTIONNAIRE MEDECIN: CONSENTEMENT ECLAIRE (2<sup>e</sup> ENTRETIEN)</b>
--

NOM DE L'ENFANT :  
NAISSANCE :

PRENOM :

DATE DE

**\* Barrer les mentions inutiles**

Nombre d'hospitalisation : .....

Randomisation :

OUI  NON

*Si groupe de randomisation, lequel ?* : .....

Chirurgie :

OUI  NON

Radiothérapie :

OUI  NON

*Si oui :*  Avant chirurgie

Après chirurgie

Toxicité :  OUI  NON

*Si oui, laquelle ou lesquelles ?* .....

Efficacité :  Rémission complète

Echec

Rechute

Commentaires libres :

.....  
.....  
.....

ANNEXE III : GRILLE DE CODAGE DES ENTRETIENS

## GRILLE DE CODAGE DES ENTRETIENS

N° patient :

1<sup>er</sup> entretien : oui/non

2<sup>e</sup> entretien : oui/non

Date de naissance de l'enfant

Date de l'entretien

Sexe de l'enfant: M/F

Centre : 1. Curie 2. IGR 3. St Louis 4. Trousseau

Randomisation : Oui/Non

Evènement clinique particulier : Oui/Non

Durée de l'entretien : minutes

Personne interrogée : 1. père 2. mère 3. les 2 parents

Parent différent au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> entretien : oui/non

Délai consentement/1<sup>er</sup> entretien : jours

Délai consentement/2<sup>e</sup> entretien : mois

Quelle est la profession exercée par la mère ?

- 1 : Agriculteurs exploitants
- 2 : Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures
- 4 : Professions intermédiaires
- 5 : Employés
- 6 : Ouvriers
- 7 : Retraités
- 8 : Autres personnes sans activité professionnelle

Quelle est la profession exercée par le père ?

- 1 : Agriculteurs exploitants
- 2 : Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures
- 4 : Professions intermédiaires
- 5 : Employés

- 6 : Ouvriers
- 7 : Retraités
- 8 : Autres personnes sans activité professionnelle

Quelle est votre origine géographique ?

- 1 : Europe
- 2 : Asie
- 3 : Afrique
- 4 : Amérique
- 5 : Océanie
- 6 : Antilles

Langue maternelle française :

- Oui
- Non

Votre situation conjugale ?

- 1 : Marié(e)/pacsé(e)
- 2 : Séparé(e)/Divorcé(e)
- 3 : Veuf(ve)/Célibataire

Combien d'enfants avez-vous (fratrie) ?

- 1 : Enfant unique
- 2 : De 2 à 3
- 3 : De 4 à 5
- 4 : > 5

## **Compréhension des parents :**

**CP1-** Le traitement de votre enfant a-t-il été réalisé dans le cadre d'un **protocole de recherche** ?

- 1 : Ne sait pas / Compris comme un protocole de soins
- 2 : Oui avec un énoncé confus
- 3 : Oui avec un énoncé clair

**CP2-** Pensez-vous que le protocole vous a été **correctement expliqué** ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**CP3- Quantité** de l'information

- 1 : Pas assez
- 2 : Trop
- 3 : Bien dosée
- 4 : Sans commentaire
- 5 : Autre

**CP4- Qualité** de l'information

- 1 : Complexité des termes médicaux
- 2 : Clarté et précision
- 3 : Confuse
- 4 : Sans commentaire
- 5 : Autre

**CP5- Par qui ?** Information délivrée par :

- 1 : Médecin référent
- 2 : Plusieurs médecins
- 3 : Autre

**CP6- Vous étiez tous les 2 ?** Information donnée à :

- 1 : Aux deux parents en même temps
- 2 : Aux deux parents séparément
- 3 : A un seul parent

**CP7- Recherchez-vous personnellement des **informations**** sur le protocole ?

- 1 : Recherche d'informations sur la maladie
- 2 : Recherche d'informations sur le protocole
- 3 : Pas de recherche d'informations complémentaires

**CP8- Si oui, quelles sont vos **sources** ?**

- 1 : auprès d'acteurs médicaux
- 2 : Sur Internet
- 3 : auprès de l'entourage
- 4 : auprès d'associations
- 5 : A d'autres parents vivant ou ayant vécu la même situation
- 6 : Autre

**CP9- Pourquoi vous a-t-on proposé ce protocole (**But**) ?**

- 1 : Améliorer le taux de guérison
- 2 : Réduire la fréquence des effets indésirables
- 3 : Augmenter le traitement des enfants peu sensibles
- 4 : Aucun

**CP10- Qu'est ce qui était prévu pour votre enfant dans le cadre de ce protocole (**Déroulement du Protocole**) ?**

- 1 : Incapable de l'énoncer
- 2 : Description incomplète du schéma mais comprise
- 3 : Description précise du schéma de l'étude (= nombre de séquences)

**CP11- Parfois deux groupes de patients comparables reçoivent un traitement qui est en partie différent afin de pouvoir comparer 2 médicaments ou 2 types de cures de chimiothérapie, savez-vous comment a été choisi le traitement reçu par votre enfant (**Randomisation**) ?**

- 1 : Aucune notion

- 2 : Principe énoncé mais compréhension absente
- 3 : Compréhension partielle
- 4 : Compréhension complète

**CP12-** Pouvez-vous me décrire le ou les bénéfices attendus pour votre enfant dans ce protocole (*Bénéfice individuel*) ?

- 1 : Obtenir un meilleur taux de guérison
- 2 : Diminuer l'incidence des séquelles de la chimiothérapie
- 3 : Aucun

**CP13-** Voyez-vous un intérêt à ce protocole pour d'autres enfants (*Bénéfice collectif*) ?

- 1 : Ne sait pas
- 2 : Principe compris mais sans élément de motivation
- 3 : Principe compris et avec élément de motivation

**CP14-** Quels étaient les risques possibles pour votre enfant dans le cadre du protocole (*Risques*) ?

- 1 : Aplasie
- 2 : Digestifs
- 3 : Chute des cheveux
- 4 : Pancréatique
- 5 : Cardiaque
- 6 : Osseux et articulaires
- 7 : Neurologiques
- 8 : Aucun

**CP15-** Pouviez-vous changer d'avis une fois que l'étude avait commencé (*Liberté d'arrêter*) ?

- 1 : Ne sait pas
- 2 : Non
- 3 : Oui

**CP16-** Si vous n'aviez pas été d'accord pour que votre enfant participe au protocole, quels soins aurait-il reçu (*Alternative*) ?

- 1 : Ne sait pas
- 2 : Il n'existe pas d'alternative
- 3 : Il y a une alternative, mais ne savent pas laquelle
- 4 : Il y a une alternative et ils la connaissent

**CP17-** La participation de votre enfant dans le protocole était elle volontaire, libre de toute pression (*Volontariat*) ?

- 1 : Ne sait pas
- 2 : Non
- 3 : Oui

**CP18-** Quelle était la durée approximative qu'on vous avait décrite à l'époque à propos de la participation de votre enfant dans le protocole (*Durée de participation*) ?

- 1 : Ne se souvient plus/ ne sait pas

- 2 : Durée inférieure à celle décrite
- 3 : Durée supérieure
- 4 : Durée égale à celle décrite ( $\pm 30\%$ )

**CP19- Quantité d'information de la notice d'information**

- 1 : Pas assez
- 2 : Trop
- 3 : Bien dosée
- 4 : Sans commentaire

**CP20- Usage de la notice d'information**

- 1 : Pour pouvoir relire à distance/Support de l'information orale
- 2 : Inutile
- 3 : Sans commentaire
- 4 : Autre

**CP21- Y a-t-il des éléments du protocole que vous n'aviez pas compris lors du recueil de consentement ?**

- 1 : Oui
- 2 : Non

## **Décision**

**D22- Comment avez-vous vécu la décision que vous avez prise concernant la participation, ou non, de votre enfant au protocole ? (plusieurs réponses possibles)**

- 1 : Pas le choix
- 2 : Décision logique (rationnel, peu d'affect)
- 3 : Décision difficile mais acceptée
- 4 : Pas en état de prendre une décision (« soumission passive »)
- 5 : Prise de risque (« se jette dans le vide ») : fuite en avant
- 6 : Ne sait pas

**D23- Pouvez-vous m'expliquer comment vous avez pris votre décision ? (plusieurs réponses possibles)**

- 1 : Pas le choix
- 2 : Confiance en l'équipe médicale, réputation du service, savoir-faire et expérience
- 3 : Accord pour participer à une étude
- 4 : Hésitation jusqu'au dernier moment
- 5 : Ne sait pas
- 6 : Autre

**D24a- Délai de réflexion : jours**

**D24b- Délai de réflexion supplémentaire :**

- 1 : Utile
- 2 : Pas utile

**D25-** Quel a(ont) été l'(es) élément(s) principal qui a influé sur votre décision ? (plusieurs réponses possibles)

- 1 : Accès au seul traitement indiqué pour l'enfant
- 2 : Accès au meilleur traitement possible
- 3 : Minimisation du protocole en regard de la maladie
- 4 : Possibilité de tout arrêter
- 5 : Bénéfices > risques
- 6 : Confiance
- 7 : Bénéfice collectif
- 8 : Qualité de vie
- 9 : Autre

**D26-** Avez-vous demandé conseil autour de vous ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**D27-** Si oui, cela a-t-il eu un poids dans votre décision ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**D28-** D'après vous, la relation que vous avez avec le médecin qui vous propose le protocole influe-t-elle sur votre décision ?

- 1 : Oui
- 2 : Non
- 3 : Ne sait pas

**D29-** Qu'attendez vous du médecin ? (plusieurs réponses possibles)

- 1 : Compétence
- 2 : Qualité pour l'information et la communication
- 3 : Honnêteté, sincérité (transparence de l'information)
- 4 : Humanité
- 5 : Disponibilité
- 6 : Autre

**D30-** D'après vous, qui a pris la décision finale ?

- 1 : Un parent
- 2 : Les deux parents
- 3 : Parents et enfant
- 4 : Parents et médecin
- 5 : Parents, médecin et enfant
- 6 : Impression que la décision échappe aux parents

**D31-** Que représente pour vous la signature du formulaire de consentement ?

- 1 : Dimension contractuelle

- 2 : Inutile
- 3 : Indifférent
- 4 : « Décharge » pour les médecins (procès)
- 5 : Autre

**D32-** Source de **stress pour la signature** :

- 1 : Oui
- 2 : Non

## Consentement de l'enfant

**CE33-** Votre enfant a-t-il été informé ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**CE34-** Si oui, estimez-vous que votre enfant a été correctement **informé** ?

- 1 : Enfant informé sur la maladie
- 2 : Enfant informé sur la maladie et le protocole
- 3 : Enfant non informé, c'est normal
- 4 : Enfant non informé, ça manque
- 5 : Enfant ne voulant pas être informé
- 6 : Ne sait pas
- 7 : Autre

**CE35-** Par qui ?

- 1 : Parents
- 2 : Médecin
- 3 : Parents+médecin
- 4 : Ne sait pas

**CE36-** D'après vous, **qui** doit donner l'information à votre enfant ?

- 1 : Enfant informé par les parents
- 2 : Enfant informé par les parents et le médecin
- 3 : Enfant informé par le médecin

**CE37-** Si l'enfant a été informé, pensez vous qu'il a bien **compris** le protocole ?

- 1 : Oui
- 2 : Non
- 3 : Ne sait pas

**CE38-** Votre enfant a-t-il **participé à la décision finale** ? Pourquoi ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**CE39-** Si oui, pourquoi ?

- 1 : Pour mieux accepter la maladie
- 2 : Principal concerné
- 3 : Sans commentaire

**CE40-** Si non, pourquoi ?

- 1 : Trop jeune
- 2 : Pas en état de la faire
- 3 : Aucune raison de le faire
- 4 : Ne voulait pas
- 5 : Trop inquiétant
- 6 : Sans commentaire

**CE41-** Est-ce pour vous indispensable ?

- 1 : Oui
- 2 : Non
- 3 : N'y avait pas pensé

**CE42-** Faut-il un **document** spécialement conçu pour l'enfant dans un langage approprié qui lui explique comme à vous le protocole ?

- 1 : Oui pour l'enfant
- 2 : Oui, utile aussi pour les parents
- 3 : Sans opinion
- 4 : Inutile

**CE43-** Utilité d'un document plus « ludique » (K7, BD...)

- 1 : Oui, intéressant
- 2 : Non, inutile

**CE44-** Pensez-vous que votre enfant doive aussi **signer** ?

- 1 : Oui
- 2 : Non

**CE45-** Si oui, y-a-t-il un âge pour ça ?

- 1 : < à 7 ans
- 2 : 7-10 ans
- 3 : 10-13 ans
- 4 : Adolescence (>13 ans)
- 5 : >18 ans
- 6 : En fonction de la maturité
- 7 : Ne sait pas

**CE46-** A partir de **quel âge** pensez vous qu'un enfant puisse prendre la décision de participer (ou non) à un protocole de recherche ?

- 1 : < à 7 ans
- 2 : 7-10 ans
- 3 : 10-13 ans

- 4 : Adolescence (>13 ans)
- 5 : >18 ans
- 6 : En fonction de la maturité
- 7 : Ne sait pas
- 8 : Décision revient aux parents

## **Les essais cliniques**

**EC47-** Que pensez-vous de la participation des enfants à la **recherche biomédicale** ?

- 1 : Sans opinion
- 2 : Favorable
- 3 : Pas favorable
- 4 : Avis partagé
- 5 : Autre

**EC48-** Connaissez-vous la **législation** sur les essais cliniques ? Si oui, quelle est-elle ?

- 1 : Aucune connaissance
- 2 : Connaissance incomplète
- 3 : Connaissance précise

**Q49- *Que faut il améliorer ?***

- 1 : Communication avec le médecin
- 2 : Nécessité du suivi par le même médecin
- 3 : Retour d'information
- 4 : Parler des alternatives
- 5 : Médecins devraient expliquer davantage à l'enfant son traitement
- 6 : Organisation des idées à retenir en fonction d'un ordre de priorité propre aux parents
- 7 : Autre
- 8 : Pas de proposition

## ***Contexte***

**C50-** Tonalité affective

- 1 : Sentiment d'injustice face à la maladie
- 2 : Décision confortée par l'évolution clinique
- 3 : Culpabilité des parents vis à vis de la décision
- 4 : Entretien dominé par la maladie
- 5 : Anxiété pour l'avenir
- 6 : Bonne alliance thérapeutique
- 7 : Sentiment de satisfaction/soulagement

- 8 : Maladie héréditaire
- 9 : Déception/frustration d'avoir eu le traitement de référence
- 10 : Satisfaction de participer à la recherche pour un intérêt collectif (altruisme/sublimation)
- 11 : Satisfaction d'être acteur dans la maladie de leur enfant en prenant la décision d'accepter ou de refuser le protocole ( $\neq$  subir la maladie)
- 12 : Incidence sur la fratrie
- 13 : Autre

**C51-** Circonstances particulières

- 1 : Couple séparé géographiquement pour le traitement de l'enfant
- 2 : Croyances religieuses
- 3 : Entourage familial atteint de cancer
- 4 : Traitement débuté avant la signature
- 5 : Enfant issu d'une FIV
- 6 : Mère indisponible
- 7 : Autre
- 8 : Aucune

**C52-** Confusion soins/recherche

- 1 : Oui
- 2 : Non

**C53-** Accès au protocole complet

- 1 : Oui
- 2 : Non

Annexe IV : EXEMPLE DE LA NOTICE D'UN PROTOCOLE

# FRALLE 2000-A. Annexe 1

## Notice d'information pour les parents

Votre enfant est atteint de **leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**. Les LAL sont des proliférations de cellules cancéreuses de la moelle osseuse et du sang, qui se développent à partir d'un type de globule blanc (lymphocyte). Leur traitement repose sur l'utilisation de médicaments anticancéreux (**chimiothérapie**). Ce document a pour but de fournir les informations nécessaires à la compréhension du traitement de votre enfant.

Les LAL de l'enfant sont rares: environ 400 cas par an en France. Leur traitement s'est beaucoup amélioré grâce à la mise en place de protocoles, l'utilisation de nouvelles chimiothérapies et aussi de traitements associés (transfusions, antibiotiques, antiviraux). Le traitement des LAL repose en effet sur un **schéma thérapeutique bien défini** (appelé protocole) élaboré à partir des meilleurs traitements connus. Régulièrement les pédiatres hématologues impliqués dans le traitement des LAL se réunissent et rédigent un nouveau protocole qui tient compte des résultats du protocole précédent et aussi de l'ensemble des résultats connus des protocoles des autres pays. Le protocole **FRALLE 2000-A** est le fruit de cette réflexion.

D'une manière générale, un protocole est conçu pour traiter un grand nombre de patients de manière identique dont on surveillera l'évolution. Parfois 2 groupes de patients comparables reçoivent un traitement qui est en partie différent, afin de pouvoir comparer de façon valable 2 médicaments ou 2 types de cures de chimiothérapie. L'attribution du traitement se fait alors par tirage au sort. L'analyse régulière des résultats permet de vérifier l'efficacité des traitements. Vous serez libres d'accepter ou de refuser que votre enfant soit traité selon le protocole proposé. Quelle que soit votre décision, votre enfant sera soigné selon les meilleurs traitements possibles.

### OBJECTIFS DE CE PROTOCOLE :

**1) Améliorer les taux de guérison** grâce à une chimiothérapie plus intensive associant les médicaments classiquement utilisés et reconnus comme les plus actifs dans ce type de leucémie.

**2) Réduire la fréquence des effets indésirables** à court terme et long terme des traitements administrés afin que les enfants soient guéris, dans la grande majorité des cas, sans séquelle. En particulier ce protocole :

- a) **comporte une réduction de la place des anthracyclines**, chimiothérapie ayant une toxicité cardiaque potentielle. Des données déjà disponibles permettent de présumer que leur utilisation n'est pas indispensable lors de la première cure de chimiothérapie (induction). Pour cette raison, la moitié des enfants traités dans ce protocole recevra des anthracyclines lors de cette cure, et l'autre moitié n'en recevra pas. L'attribution du traitement se fera par tirage au sort. Les anthracyclines seront en revanche utilisés pour tous les patients lors de la cure d'intensification.

b) **ne prévoit pas d'irradiation cérébrale**. La prévention des rechutes dans le système nerveux est assurée par des injections intraméningées de chimiothérapie (lors des ponctions lombaires). Ce choix thérapeutique est actuellement classique dans ces formes de LAL de l'enfant.

c) **ne prévoit pas de greffe de moelle** sauf pour des patients très chimiorésistants.

**3) - Augmenter le traitement des enfants qui se révèlent peu sensibles à la chimiothérapie initiale** afin de diminuer le risque de rechute.

**PRINCIPALES ETAPES DE CE PROTOCOLE** : Après un bilan permettant de caractériser au mieux la maladie et la pose, le plus souvent, d'un catheter central, le traitement comprendra les étapes suivantes :

- **La cure d'INDUCTION** (durée : 5 à 6 semaines) : elle a pour but l'obtention de la rémission complète c'est-à-dire la normalisation apparente de la moelle osseuse au myélogramme.
- **Une cure de CONSOLIDATION** (durée 12 semaines). Elle consolide le résultat obtenu. Il s'agit d'une cure peu intensive se faisant pour l'essentiel en hôpital de jour.
- **Une cure d'INTENSIFICATION N°1** (durée 8 semaines). Il s'agit d'une phase de traitement plus intensive mais qui, le plus souvent, se fait en hôpital de jour.
- **Une INTERPHASE** (durée 8 semaines)
- **Une cure d'INTENSIFICATION N°2**, (durée 6 semaines) moins forte que la première.
- **Un traitement d'ENTRETIEN** : il est réalisé en dehors de l'hôpital en dehors d'une injection intraveineuse mensuelle. Sa durée est de 24 mois.

- Les enfants, peu nombreux, dont la leucémie s'est révélée peu sensible à la chimiothérapie lors de la cure d'induction recevront un traitement plus intensif (cures de consolidation et intensification N°2 plus intensives).
- Pendant tout le traitement des examens cliniques et des examens complémentaires (numérations sanguines, myélogrammes, ponctions lombaires) seront effectués pour dépister tout signe de rechute de la maladie.

**La durée totale du traitement est d'un peu moins de 3 ans.**

#### **CONSIDERATION LEGALES :**

- Le promoteur de ce protocole est l'**Assistance Publique – Hôpitaux de Paris** qui, conformément à la loi, a contracté une assurance. Ce protocole a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale (C.C.P.R.B. ou Comité d'éthique) de l'Hôpital Saint-Louis à Paris.
- L'ensemble des données concernant la maladie de votre enfant et son évolution sera centralisé à l'Unité de Chimiothérapie de l'Hôpital Saint-Louis à Paris qui assurera le suivi de ce protocole pour une durée d'au moins 10 ans. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et, éventuellement par des représentants des autorités administratives ou judiciaires.

Enfin, le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "Informatique et Liberté" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude et l'exercice de ce droit vous sera assuré par l'intermédiaire d'un médecin de votre *choix* (Articles 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978).

#### **BENEFICES ATTENDUS DE CE PROTOCOLE :**

- Obtenir un meilleur taux de guérison des enfants atteints de LAL

- Diminuer l'incidence des séquelles de la chimiothérapie.

### **RISQUES DE CE PROTOCOLE :**

- Ce sont ceux de tout protocole de traitement de LAL ; ils sont liés à l'emploi de médicaments anticancéreux. Ces médicaments détruisent les cellules leucémiques, mais ont aussi une toxicité pour certaines cellules saines de l'organisme, en particulier :

- **Les cellules normales de la moelle osseuse** : diminution des globules rouges responsable d'une anémie, diminution des globules blancs d'où le risque d'infections parfois graves et exceptionnellement mortelles, diminution des plaquettes associée à un risque de saignement spontané.

- **Les cellules du tube digestif** : survenue de nausées, de vomissements, d'une mucite (aphtes), d'une diarrhée.

- **Les cellules du cuir chevelu** : chute des cheveux.

- Ces complications sont transitoires et tout sera fait pour qu'elles n'aient pas de conséquence sévère chez votre enfant. Ceci sera assuré par la prescription de certains médicaments (contre la douleur, contre les vomissements, ...), d'antibiotiques par voie intraveineuse, et la transfusion de produits sanguins (globules rouges, plaquettes).

- D'autres complications ou séquelles liées à la toxicité de la chimiothérapie sur d'autres organes sont possibles mais rares. Elles font l'objet, quand cela est possible, d'une prévention. Ces complications comprennent en particulier des pancréatites, des atteintes cardiaques, des atteintes osseuses et articulaires et des atteintes neurologiques dont les formes les plus sévères sont des paraplégies (fréquence inférieure à 1%). Elles peuvent s'observer avec tout protocole de chimiothérapie utilisé pour le traitement des LAL et il n'y a aucune raison scientifique pour penser que ces complications seront plus fréquentes dans ce protocole précis.

- L'existence d'une surveillance clinique et biologique permet, le plus souvent, d'éviter la survenue d'une complication grave et c'est pourquoi des examens cliniques et des examens complémentaires seront pratiqués régulièrement chez votre enfant..

### **SUIVI A LONG TERME :**

Après l'arrêt de la chimiothérapie, votre enfant continuera à être suivi, conjointement avec votre pédiatre, afin de s'assurer qu'il a bien supporté l'ensemble de son traitement et que son développement, y compris sa croissance et sa puberté, est en tout point satisfaisant.



**FRALLE 2000-A :**  
**Traitement des LAL de la lignée B de risque standard de l'enfant**

## OBJECTIFS DU PROTOCOLE

- **Améliorer les taux de guérison**
- **Réduire la fréquence des effets indésirables à court et long terme**
  - réduction de la place des anthracyclines, chimiothérapie ayant une toxicité cardiaque potentielle.
  - pas d'irradiation cérébrale.
  - pas de greffe de moelle sauf pour des patients très chimiorésistants.
- **Augmenter le traitement des enfants qui se révèlent peu sensibles à la chimiothérapie initiale afin de diminuer le risque de rechute**

## DEROULEMENT DU PROTOCOLE

- **Cure d'induction (5 à 6 semaines)**
- Randomisation à J21 pour les patients chimiosensibles
- **Cure de consolidation (12 semaines)**
- **Une cure d'intensification n°1 (8 semaines)**
- **Une interphase (8 semaines)**
- **Une cure d'intensification n°2 (6 semaines)**
- **Un traitement d'entretien (24 mois)**

Les enfants, peu nombreux, dont la leucémie s'est révélée peu sensible à la chimiothérapie lors de la cure d'induction recevront un traitement plus intensif (cures de consolidation et intensification N°2 plus intensives).

⇒ **Durée totale du traitement d'un peu moins de 3 ans**

## RANDOMISATION

Hypothèse selon laquelle l'utilisation des anthracyclines, chimiothérapie ayant une toxicité cardiaque potentielle, n'est pas indispensable lors de la cure d'induction.

Pour cette raison, la moitié des enfants traités dans ce protocole recevra de la Daunorubicine lors de cette cure, et l'autre moitié n'en recevra pas. L'attribution du traitement se fera par tirage au sort.

## BENEFICE INDIVIDUEL

- **Obtenir un meilleur taux de guérison des enfants atteints de LAL**
- **Diminuer l'incidence des séquelles de la chimiothérapie**

## RISQUES

- Complications transitoires liées à la toxicité de la chimiothérapie :
  - sur les cellules normales de la moelle osseuse : diminution des globules rouges responsables d'une anémie, diminution des globules blancs pouvant entraîner des infections, diminution des plaquettes associée à un risque de saignement spontané ⇒ **aplasie.**
  - **sur les cellules du tube digestif** : nausées, vomissements, mucite, diarrhée
  - **sur les cellules du cuir chevelu : chute des cheveux**
- Séquelles plus rares :
  - **pancréatites**
  - **atteintes cardiaques**
  - **atteintes osseuses et articulaires**
  - **atteintes neurologiques**

⇒ Soit 7 risques

### ***DUREE DE PARTICIPATION***

La durée totale du traitement est d'un peu moins de trois ans.

La durée d'inclusion sera de 5 ans (3 ans de traitement et 2 ans de suivi)

## ANNEXE V : EXEMPLES DE DEUX ENTRETIENS

## ENTRETIEN 1

### PARENTS

- *Quand vous êtes arrivés ici, comment pensez qu'on vous a expliqué le traitement qu'on allait faire à L ?*

**Père** : Quand on est arrivé ici, pour l'instant on ne savait pas exactement ce qu'il avait donc on nous a dit que c'était très vraisemblablement une leucémie mais donc il fallait confirmation...

**Mère** : Non, on ne savait même pas si c'était vraiment une leucémie, on est arrivé le dimanche et on a fait le prélèvement de moelle le lundi matin donc il y avait une présomption de leucémie d'après des résultats sanguins mais il voulait confirmer avec ponction de la moelle.

**P** : Donc ce qui fait que toutes les infos sur le traitement, la maladie, tout ça, on les a eues que le lendemain.

**M** : Oui, on les a eues le lendemain soir et donc oui, ce premier soir... bon, alors en même temps on avait le choc de découvrir la confirmation de la leucémie et en même temps les premières infos sur le traitement donc bon...Çà fait beaucoup mais bon, en même temps c'est normal que ça vienne tout de suite parce qu'on ne va pas nous dire : « Oui, votre enfant a une leucémie et puis je vous dirais dans trois jours ce qu'on va lui faire. » Mais là on ne parlait pas... enfin c'était surtout dans la durée, il va rester un mois et demi à l'hôpital, ensuite sept mois chez vous, enfin c'était plutôt ce type d'infos, on avait pas encore vraiment les infos précises...

- *Vous étiez donc présents tous les deux à ce premier entretien ?*

**P** : Oui oui.

- *Et c'était le Dr...*

**M** : Dr X. Voilà.

- *Donc elle vous a surtout présenté les différentes étapes du traitement en fait ?*

**M** : Oui, l'inscription du traitement dans le temps en fait, dans la durée et puis localement, un mois et demi à l'hôpital, ensuite à la maison etcetera, c'est plutôt ces infos-là qu'on a eues ce jour-là.

**P** : Oui sachant qu'en plus elle nous avait quand même expliqué qu'il fallait qu'ils déterminent le type de leucémie et que donc après ça conditionnait...

**M** : Oui. C'était déjà une L.A.L. et selon que ça soit une B ou une T...Donc on l'a eu qu'une semaine... enfin cinq jours après, le vendredi.

**P** : Et donc en fait l'entretien où on a eu toutes les précisions sur le protocole c'était une bonne semaine après quand on a su quel était le type de leucémie.

- *Donc là ça a été un entretien vraiment tourné autour du traitement, pour vous expliquer un petit peu comment ça allait se passer... ?*

P : Le deuxième, le deuxième oui oui.

M : Oui tout à fait. Le nom des médicaments, le...

P : Les effets secondaires, les risques...

M : Oui, le déroulement du protocole, les différents types d'injections etcetera donc vraiment l'aspect médical.

- *Et par rapport au déroulement du protocole, est ce que vous pouvez me dire ce qui est prévu par rapport à ce traitement, enfin ce que vous en avez retenu en tout cas dans les différentes phases ?*

M : En fait donc elle nous a distribué à la fois le protocole Fralle 2000 qu'on a signé et qu'on a rapporté quelques jours après avec notre accord et aussi une feuille un peu plus synthétique où on avait un peu au jour le jour les différentes... les différents soins qu'il allait recevoir, enfin traitements. Comme un tableau en fait, comme un calendrier avec des petits symboles selon qu'il reçoit donc tel ou tel traitement donc en fait oui, ce qu'on a retenu c'est que donc au départ il avait sa... enfin les types de traitements... les types de prélèvements déjà, il y avait la ponction lombaire ou la ponction de moelle, le myélogramme donc tel jour, tel jour donc un premier myélogramme de contrôle au bout d'un certain temps, qu'on a déjà fait maintenant pour vérifier l'état de la moelle, les cellules cancéreuses avaient disparu tout ou en partie de la moelle donc ça c'était plutôt pour les bilans d'étapes et puis sans ça, tout ce qu'était chimiothérapie par... par...

P : Perfusion.

M : Oui, perfusion et puis aussi par intramusculaire et puis les traitements médicamenteux avec les corticoïdes, les effets secondaires des corticoïdes, le régime sans sucre sans sel qui va avec...

P : Non mais en fait avant ça, elle nous avait quand même présenté un peu le schéma du traitement sur toute la durée donc les neuf mois plus les deux ans plus encore les deux ans de contrôle et donc là aussi on avait un support papier donc on l'a pas appris par cœur évidemment mais donc il y avait la période des six semaines en gros à l'hôpital, ensuite la mesure de la maladie résiduelle et ensuite les différentes... enfin les deux options en gros suivant le résultat de cette analyse sur les différentes phases d'intensification etcetera. Bon, c'est vrai que nous, comme c'est quand même sur une période longue, on s'est surtout intéressé à la première partie ici en se disant la suite... Non par contre moi ce qui m'a gêné dans cet entretien, c'est que... bon, on y a passé un moment, on a passé presque deux heures je crois avec elle parce qu'on a posé beaucoup de questions, moi j'avais... enfin on se posait beaucoup de questions sur le... s'il allait avoir mal ou non, quels allaient être les effets secondaires éventuels, les risques etcetera donc on y a passé un bon bout de temps.

- *Par rapport aux risques, on vous a informé aussi ?*

P : Oui, oui, je pense oui, oui, enfin... on s'est pas non plus appesanti, dès qu'on commence à parler des risques mortels, on n'a pas insisté...

M : Oui, on a pas trop envie de...

P : Mais enfin oui, oui, je pense qu'elle a dit... le Dr X nous a dit tout ce qu'elle devait nous dire donc là-dessus, il n'y a pas de problème. Non, moi ce qui m'a un peu gênée là-dedans, c'est

qu'on a mélangé donc la discussion, enfin la présentation du traitement avec les différentes étapes et cette histoire de randomisation sur la D.N.R. qui... Daunorubicine là...

M : Daunorubicine.

P : Daunorubicine. Donc savoir s'il allait l'avoir ou non, enfin finalement en fait à un point tel que moi j'ai eu le... je savais pas si on... s'il fallait qu'on donne notre accord sur l'ensemble du protocole ou si on donnait uniquement notre accord sur cette question de savoir si oui ou non, il allait prendre ce fameux médicament.

▪ *Donc qu'est-ce qu'on vous a expliqué par rapport à la randomisation ?*

P : Oui, oui, oui, oui donc qu'il y avait deux injections ou deux... et que donc c'était entre J... 21 et J29 je crois de mémoire, hein ?

M : Oui, c'est bien possible.

P : Et que donc en fait soit on demande... alors si j'ai bonne mémoire...

P : Donc elle nous a expliqué un peu les risques potentiels de ce médicament-là, les risques cardiaques en gros et après donc c'était soit on était d'accord pour qu'il participe à cette espèce de test-là ou d'expérimentation et donc en gros il avait le médicament ou non et si on était pas d'accord, il l'avait de toute façon. Moi j'ai trouvé ça... enfin franchement j'ai trouvé ça un peu bidon en plus parce qu'à la limite qu'est-ce que vous voulez, nous on est pas médecin du tout, on y connaît rien, s'il faut qu'il ait ça, bah il faut qu'il l'ait, de toute façon dans le traitement apparemment il y a plein d'autres médicaments qu'ont quand même des effets secondaires assez dévastateurs et des risques assez considérables donc bon, je trouve qu'on en a fait beaucoup sur cette question. Déjà en plus on a insisté un peu parce qu'au début on avait pas tout compris...

▪ *Qu'est-ce que vous n'aviez pas compris ?*

P : Là-dessus, savoir si finalement il fallait qu'il l'ait ou pas...

M : Non c'est parce qu'en fait il y avait un cas de fi... selon des résultats complémentaires qu'on avait pas encore quand on nous a présenté la chose, il pouvait être obligatoire qu'il reçoive la D.N.R. et ce n'est que dans le cas de résultats meilleurs on va dire, entre guillemets où là il y avait possibilité de ne pas lui donner ou de lui donner après randomisation. Donc on parlait... tout ça, c'était un peu... ça restait un peu potentiel, hypothétique en fonction du résultat... Et donc en fait étant donné qu'il y avait toutes ces infos en même temps plus le protocole global sur lequel il fallait donner notre accord plus cette randomisation...

▪ *Ce principe de randomisation qui n'est pas évident à comprendre...*

M : Qui n'est pas évident à comprendre déjà au départ, qui est un peu anti-scientifique parce que tirer au sort un gamin avec une chance sur deux qu'il l'ait, qu'il l'ait pas pour avoir un panel... bon, c'est quand même... c'est un peu choquant entre guillemets dans un milieu médical, scientifique. On aurait mieux compris...

P : Non mais voilà, à la limite ça nous aurait certainement moins choqués si on nous avait dit : « Bon voilà, suivant les résultats de votre garçon, il peut l'avoir ou ne pas l'avoir et c'est vous qui choisissez, on vous laisse le choix, on vous alerte sur les risques et après... » Voilà, c'était de participer à un test sachant que finalement, à la finale il l'a eu donc bon, je veux dire on aurait pu faire l'économie de... Et je vous dis, ça a un peu brouillé la discussion parce que quand on lit le document, on comprend finalement que c'est sur l'ensemble du protocole qu'on donne son

accord alors que dans la discussion on avait plutôt l'impression que notre accord on nous le demandait sur cette randomisation donc bon... donc ça à mon avis, il y a un peu...

- *Donc effectivement, si vous aviez refusé de participer à ce protocole-là, ça aurait été quel... ?*

P : Ah bah il l'aurait de toute façon donc bon... Et puis si vous voulez c'est... alors on comprend bien le problème, je pense que derrière il y a tout un contexte juridique donc bon, faut qu'on donne notre accord, de toute façon on a absolument aucun... aucune bille, enfin il n'y a guère que des professionnels de la santé qui peuvent éventuellement dans ces types de discussion, avoir un avis ou non. Pour des gens comme nous qui n'avons absolument pas de compétences dans ce domaine-là... s'il faut qu'il l'ait parce que ça augmente ses chances de guérison, bah il l'a et puis s'il faut pas, bon bah à la limite à ce moment-là il l'a pas mais je veux dire nous demander notre avis, c'est un peu bidon, enfin franchement c'est comme ça que je l'ai perçu. Et puis dans cet entretien-là ça a un peu brouillé les choses alors que, me semble-t-il... mais après il y a peut-être des considérations qui nous échappent mais on aurait très bien pu nous poser cette question-là une semaine ou 15 jours après, enfin je veux dire quelques jours avant que se pose la question de ce tirage au sort ou non. Ça... ça... ça... on a tout... tout mé... enfin ça a brouillé le... je vous dis, moi personnellement j'ai compris qu'à la lecture du formulaire que le docteur nous a remis... donc que j'ai lu deux jours après à la maison je pense parce qu'en plus on avait dû l'avoir en fin de semaine donc on avait le week-end après...

M : Le vendredi oui.

P : J'ai compris qu'à la lecture de cet imprimé-là que l'accord qu'on nous demandait... enfin en tout cas c'est comme ça que j'ai compris, c'était sur l'ensemble du protocole et pas seulement sur cette question de savoir si oui ou non, il allait participer à l'expérimentation.

M : Moi j'avais compris que c'était l'accord sur tout le protocole parce que...

P : Parce que tu es plus intelligente que moi.

M : Déjà, d'entrée, ça c'est clair.

P : Donc moi je vais finir l'entretien en grognant et en faisant des onomatopées « Mm... mm... »

M : Le premier morceau de l'entretien, c'est pour voir la compréhension des pères et après tu nous laisse. Alors moi j'avais compris que c'était un accord global mais effectivement je rejoins mon intellectuel de mari pour dire qu'on a passé quand même beaucoup de temps sur la randomisation dans le cadre de l'entretien, sur les deux heures qu'a duré l'entretien et en fait nous, on avait quand même beaucoup d'autres choses en tête, on voulait poser des questions, qu'on a posées d'ailleurs, c'est pour ça que l'entretien s'est vu rallongé et c'est vrai que bon, c'est pas parce qu'elle est sortie mais le Dr X, elle est restée très disponible jusqu'à point d'heure parce que c'était un vendredi soir, bon c'était quand même...

P : Oui, on est sorti, il était neuf heures je crois.

M : Oui, neuf heures et quelques donc c'est vrai que bon... Mais du coup bon, pendant qu'on recevait cette info sur la randomisation, on avait du... enfin nous on aurait voulu passer ça pour avancer plus vite vers « Est-ce que mon enfant va souffrir ? » « Est-ce que ceci ? » « Est-ce que cela ? ».

- *Vers des questions qui vous...*

M : Concrètes voilà, qu'on avait un peu en réserve, qu'on a posées après c'est vrai mais bon... Surtout comme on l'a déjà dit, qu'on a trouvé que c'était un peu... bon bidon je sais pas mais en tout cas un peu biaisé parce que finalement il n'y a aucune raison de nous demander notre avis

spécifique sur ça, enfin nous on voit pas en tout cas... ou alors dans ces cas-là faudrait nous demander notre avis spécifique sur la ponction lombaire, sur le prélèvement de moelle, sur ceci, sur cela donc non, c'est un protocole global, bon s'il y a une inconnue sur tel ou tel médicament dans le cadre du protocole, je pense qu'avec deux ou trois phrases...

**P** : Non et puis si vous voulez c'est pareil, le... la question même du protocole, c'est un peu déroutant parce que nous on vient avec notre gamin à l'hôpital, on vient ici pour qu'il soit soigné, après on n'attend pas spécialement qu'on nous demande notre avis sur... « Alors est-ce que vous êtes d'accord pour qu'on lui fasse ça et pas ça et ci... ? » Je veux dire nous on a pas la connaissance, on part du principe que si l'enfant vient ici, c'est parce qu'il a une maladie qui nécessite un service spécialisé, après dans ce service il y a des spécialistes, c'est leur boulot je veux dire, après savoir comment il faut doser et quel type et dans... ça nous est totalement... Alors bon... Et c'est là que c'est très paradoxal parce qu'alors à la fois on nous fait quelque chose de très formel avec des explications, avec un document à signer etcetera et puis bon, maintenant L ça fait quatre semaines quasiment qu'il est ici et... dans neuf situations sur dix on ne sait même pas ce qu'on lui fait je veux dire. Alors de temps en temps on apprend une bribe d'info alors L il me dit : « Ah oui, aujourd'hui je suis descendu faire une radio, un truc, un machin. » On nous dit rien, je veux dire les gens ici font leur travail, on considère qu'ils le font bien et qu'ils le font comme il faut mais bon, on a très peu d'info sur le déroulement, on a très peu d'info sur sa situation à lui. A l'inverse, on vous fait signer un papier, on vous explique : « Et ci et ça, bon... il peut avoir tel traitement mais si on tire, il l'aura... » Enfin c'est pas ça qui... enfin encore une fois, c'est pas du tout ça qui nous intéresse, nous ce qui nous intéresse c'est la situation de notre enfant et à la limite au jour le jour, suivre un peu... on lui fait quand même une prise de sang toutes les quatre heures, sur les... donc ça doit faire des centaines de prises de sang qu'on lui a fait depuis qu'il est ici, on a dû nous donner des indications sur les résultats deux ou trois fois puisqu'une fois on nous a dit : « On s'est trompé sur les plaquettes donc c'était 240 au lieu de 4000 mais bon sinon c'est tout, on a aucun élément... Alors à part les uns et les autres qui nous disent : « Oui, oui, ça va... » ou « Oui, il y a peut-être ça... » Mais ça reste vraiment extrêmement flou et ça contraste totalement avec je vous dis, cet aspect très formalisé du début.

- *Vous avez évoqué la question juridique tout à l'heure, le fait qu'on recueille votre consentement éclairé, le fait que ce soit une obligation légale justement, c'est quelque chose que vous saviez ? Au niveau des lois qui régissent ce type de protocole...*

**P** : Non, on s'en doute, non, non, non mais enfin on s'en doute parce qu'on sait bien que les gens... enfin visiblement il y en a de plus en plus qui attaquent leur médecin, leur hôpital parce qu'ils ont eu un traitement qui s'est pas bien passé mais bon... non, non, on n'est pas du tout spécialiste...

**M** : Non, on savait pas avant, non, non.

**P** : Moi j'aurais ja... alors bon, sur cette histoire de randomisation ça m'étonne pas trop, sur le traitement en lui-même, sur la globalité du traitement, j'aurais jamais pensé qu'il fallait qu'on nous demande notre avis parce que... c'est là que c'est complètement bidon, on vient ici avec notre gamin, on nous dit qu'il a une leucémie, on nous propose un traitement, on va pas dire : « Ah bah non non, c'est pas ça qu'on veut ! » Nous ce qu'on veut c'est qu'il guérisse, c'est tout donc... Alors peut-être qu'à partir du moment où c'est un traitement qui comporte visiblement des risques parfois assez sérieux, il faut nécessairement qu'on donne notre accord mais enfin... donner son accord ça veut potentiellement dire qu'on choisit entre différentes options, or là les différentes options on ne les a pas vues, pour nous il y avait une option c'est qu'il soit soigné et

guérit mais on voit pas bien entre quoi on aurait pu choisir... Pour moi c'était... je vous dis, dans la discussion pour moi il n'était pas très clair savoir si on donnait l'accord sur l'ensemble du protocole ou juste sur cette question de randomisation et après, quand j'ai relu le truc à tête reposée à la maison et que j'ai compris que c'était donc sur l'ensemble du protocole, je me suis dit oui, mais si je suis pas d'accord alors quoi, qu'est-ce que... ? Ça j'avais pas compris que dans ce cas-là de toute façon il avait le... c'était pas très clair pour moi.

- *Et par rapport à cette notice d'information qu'on vous a remis, vous pensez que c'est bien d'avoir un support écrit?*

P : Ah bah oui quand même, oui, oui.

M : Ah oui, oui, oui, c'est indispensable.

- *Elle est bien faite cette notice ?*

P : Oui, oui, je pense que la notice sans l'entretien c'est peut-être un peu... ça serait certainement un peu délicat mais une fois qu'on a eu l'entretien, quand on relit le truc, ça éclaire... enfin on se souvient : « Oui, elle m'avait dit ça, elle m'avait dit ça. » Donc non non, on comprend bien, il n'y a pas de problème.

- *Et par rapport aux risques, c'est aussi quelque chose qui a été évoqué dès le deuxième entretien ?*

P : Ah oui oui oui, bien sûr ! De toute façon Dr X, elle avait le... elle l'a lu quasiment devant nous donc chaque fois qu'il y avait un risque, elle nous l'a commenté en nous disant : « Voilà, ça veut dire ça et puis c'est très rare, moi j'en ai jamais vu... » Enfin elle a essayé d'être un peu plus concrète mais oui, oui, elle a... enfin tout ce qui était dans le... dans le formulaire a été évoqué en entretien, sans problème.

- *Et qu'est-ce qu'il y avait... enfin qu'est-ce que vous avez retenu par rapport à ça ?*

P : Qu'il y avait des risques... Non mais... oui enfin ce qu'on a retenu c'est qu'il y avait à la fois des risques qu'il fallait pas... enfin en tout cas moi c'est ce que j'en ai retenu, qu'il fallait pas ignorer mais enfin qui étaient gérables disons et qu'il y avait visiblement des fois eu des cas avec des situations qui avaient conduit à des décès parce que... je sais plus, il y avait des histoires de... des incidents comme la petite fille a eu là, comment ça s'appelle ?

M : Commotion cérébrale ou... je sais plus.

P : Oui enfin... ou rupture de vaisseaux dans le cerveau, enfin des choses comme ça ou là c'est un effet secondaire qui peut être fatal, bon voilà en gros ce qu'on a retenu. Bon maintenant c'est vrai que c'est pas le genre de sujet dont on parle avec beaucoup de plaisir donc on ne s'est pas appesanti non plus. Moi j'ai relu... enfin on a relu...

M : Risques infectieux surtout, je me souviens.

P : Oui, on a parlé des infections, des choses comme ça mais en distinguant à chaque fois... enfin en tout cas c'est... on a posé d'ailleurs la question à ce moment-là et c'était bien pour différencier les choses, entre ce qui était vraisemblable, ce qui risquait de lui arriver, ce qui était plus ou moins inévitable dans le cadre de ce traitement et puis ce qui relevait vraiment de la situation

exceptionnelle. Et bon, la situation exceptionnelle c'était effectivement ça, c'était les risques mortels mais qui sont...

M : Oui, il y avait des paralysies aussi je me souviens...

P : Oui, oui, oui, paraplégie...

M : Mais c'est vrai que comme dit mon mari, c'est pas qu'on se dépêche de l'oublier après mais bon, il y a un peu de ça quand même, on n'a pas trop envie d'aller répéter ça, d'aller en reparler donc c'est quelque part mais bon, on préfère pas trop y penser.

P : Mais enfin bon, là c'est pareil, c'était marqué dans le...

▪ *Donc vous disiez... au niveau de ce qui était plus exceptionnel et de ce qui était... ?*

P : Oui, oui, voilà, enfin nous c'est ça qui nous intéressait. Alors on a bien compris aussi que... c'est la même logique de... un peu avec l'arrière-plan juridique, il faut nous informer de tout ce qui peut potentiellement arriver mais bon nous, ce qui nous intéresse là aussi c'est vraiment l'aspect pratique, c'est : est-ce qu'il y a un risque réel ou est-ce qu'il y a un risque vraiment totalement exceptionnel ? Et c'est là-dessus qu'on s'est un peu attardé donc il y avait tous les risques liés aux infections entre guillemets courantes donc ça, on s'est bien fait expliquer et puis bon après les... malheureusement les cas très particuliers où il y a des choses très graves qui se produisent, bon on n'a pas insisté. Voilà. Non, non mais bon globalement... enfin c'est... c'est... c'est... dans l'ensemble c'est bien fait, je vous dis, c'est vrai qu'il faut mesurer aussi quand... on n'est pas non plus au mieux de notre forme depuis que ça nous... depuis que ça nous est arrivé et puis bon, c'est quand même avant tout l'état de santé de L au quotidien, enfin on vient ici, on voit comment il est, est-ce qu'il a l'air en forme ? C'est ça qu'on regarde, après le reste, on est déjà plus dans le domaine du théorique, peut-être un peu moins réceptif mais enfin sinon c'était quand même bien. Parce qu'on s'est dit aussi... je sais pas si ça présente un intérêt de vous dire ça mais on le dit quand même, c'est que par contre... nous on a tous les deux une formation un peu scientifique donc il y a des choses qu'on comprend à peu près même si sur le plan médical on est pas du tout compétent mais il y a une forme de logique qu'on arrive à peu près à suivre mais on s'est dit aussi, des gens qui... de formation un peu plus modeste, à mon avis ils sont complètement largués. Et alors bon, il y a cet aspect-là...

M : Je sais pas si le discours est adapté en fonction du public mais c'est vrai que c'est pas... il y avait des choses qu'étaient quand même pas faciles à suivre.

P : Et puis l'autre aspect aussi c'est que nous on a accusé le coup au début et puis bon après on a assez rapidement essayé de se remonter et faire face à la situation, je pense qu'il y a des gens qui sont beaucoup... enfin qui ont beaucoup plus de mal à encaisser ce genre de... de... de nouvelle. Bon, si on leur dit le lundi : « Voilà, votre gamin il a une leucémie » et que vendredi on leur tient ce discours-là, je suis pas sûr qu'ils soient très réceptifs non plus. Mais sincèrement je vous dis, à part des gens qui sont... enfin ou alors qui ont déjà vécu ça de très près avec quelqu'un d'autre ou qui ont déjà eu un cancer dans leur famille ou je sais pas quoi ou donc des gens du milieu médical, je vois vraiment pas une personne normale, quel intérêt ça présente pour elle d'avoir tout ce discours sur la D.N.R. oui, non, peut-être...

M : Pour la randomisation. On peut pas dire qu'on préférerait qu'on nous dise rien sur ce qu'on lui fait.

P : Ah non non, pas du tout ! Non, non mais je veux dire...

M : Il y a des gens qui préfèrent aussi...

P : Non et bon, pour vous dire d'ailleurs, c'est que... donc on a eu cet entretien le vendredi, on a dû redonner le papier signé le lundi qui a suivi...

M : Non, peut-être le mardi ou le mercredi.

P : Ou le mardi, enfin peu importe...

▪ *Vous avez eu trois quatre jours de réflexion...*

M : Oui.

P : On en a pas du tout parlé !

M : Oui mais parce qu'elle nous a dit le Dr X de prendre notre temps, de bien le lire à tête reposée, de pas le ramener le lendemain, enfin je pense qu'elle a voulu...

P : Non mais je veux dire sur cet aspect-là... donc autant on a discuté évidemment de tout ce qui nous avait été dit dans l'entretien pour nous... essayé de savoir comment ça allait se passer, comment on allait s'organiser etcetera, autant cette question de savoir si oui ou non, on allait être d'accord sur le fait qu'il soit randomisé, on en a absolument pas reparlé.

M : On a pris la décision pendant l'entretien de dire que oui, qu'on était d'accord avec ce qu'on nous proposait parce que de toute façon on avait pas de compétences... Moi je me suis dit : de toute façon soit il faut qu'il la reçoive parce qu'il en a besoin donc là, dans ce cas OK, soit effectivement il peut ne pas la recevoir pour démedicaliser un peu le traitement et dans ces cas-là... Si on m'avait demandé : « Est-ce que vous êtes d'accord pour qu'il ne la reçoive pas ? » Bon bah là j'aurais peut-être réfléchi : « Qu'est-ce qu'on fait ? » « Est-ce qu'il vaut mieux... ? »

P : Oui, on aurait peut-être essayé de prendre un avis.

M : Voilà, on aurait peut-être essayé de se renseigner, de réfléchir : « Est-ce qu'il vaut mieux pour lui quand même qu'il ait un maximum de médicaments même s'il y a un petit risque ? » Enfin j'en sais rien, on aurait réfléchi mais là de toute façon on nous demande notre accord pour qu'il soit tiré au sort, une chance sur deux donc je veux dire là on ne s'est même pas posé la question, on a dit oui, on est d'accord et puis on verra bien. Et d'ailleurs on nous a annoncés entre deux portes : « Ah bah oui, ça y est, il a été tiré au sort et... positif » enfin je sais pas comment ils disent, bon bah voilà. Mais c'est... Nous on l'a ressenti comme une formalité en tout cas, on n'a pas eu envie d'aller chercher plus loin...

P : Non et puis là où c'est un peu bidon, c'est ce que j'avais dit d'ailleurs au Dr X qui s'en était défendu, c'est qu'à supposer qu'on ait les compétences ou les informations pour avoir un vrai jugement, effectivement le choix il devrait être entre : il a le médicament ou il l'a pas. Si nous on avait par exemple souhaité qu'il l'ait pas, il faisait sa randomisation et il l'avait quand même donc je veux dire...

M : Ben oui. On s'est un peu interdit de souhaiter quelque chose parce qu'on s'est dit de toute façon c'est pas la peine, de toute façon...

P : Voilà, c'est pas la peine d'avoir un avis parce qu'à l'inverse si on se dit : on voudrait qu'il l'ait... oui alors il n'aurait pas fallu qu'on signe le protocole, ça aurait encore tout changé, enfin bon...

▪ *Est-ce que vous avez recherché de votre côté des informations par d'autres sources que... ?*

P : Non, pas du tout. Non mais bon, je vous dis, alors après c'est un problème qui est beaucoup plus général sur le contexte juridique. Nous encore une fois, on vient ici et on n'est pas dans une logique où on se dit : « On va cliquer le service pour voir qu'ils fassent vraiment bien ce qu'il faut faire. » On n'a pas du tout les compétences pour le faire alors bon, il y a certainement des situations où des gens ont l'impression que le monde médical a fait des erreurs et donc essayent de rechercher des responsabilités, nous franchement on vient ici pas du tout dans cette logique-là alors bon, s'il y a une loi qui prévoit tout ça c'est qu'il y a certainement des gens qui

effectivement peuvent réagir comme ça, bon nous non. Je veux dire nous on nous appris que notre fils avait une leucémie, on nous a dit : « Voilà, il y a un service spécialisé à l'hôpital Y, il est très bien. » Bon, on met notre enfant ici, d'ailleurs on nous a même pas demandé notre avis, il a été transféré ici et puis c'est très bien comme ça d'ailleurs et bon maintenant voilà, on part du principe que les gens ici ils connaissent leur métier et ils font au mieux, maintenant si... je pense qu'effectivement si on était médecin ou qu'on avait fait des études de médecine, on aurait peut-être réagi de manière très différente mais bon c'est pas le cas. Non, d'une manière générale je vais dire, le plus frappant c'est quand même encore une fois, le contraste entre l'effort d'explication qui est fait même s'il y a un peu de confusion autour de ça mais enfin il y a quand même une vraie volonté de nous expliquer ce qui se passe, comment ça va se dérouler etcetera même si ça fait beaucoup d'info d'un coup donc c'est bien quand même qu'il y ait les supports papiers qu'on puisse après relire tranquillement et comprendre mais il y a quand même un vrai contraste entre tout ça et puis la réalité quotidienne où finalement on sait pas... On court après les infos quand on veut bien nous les donner... bon, ça par moment c'est un peu crispant quand même parce que c'est quand même pas tout à fait normal que ce soit le gamin de 7 ans qui un moment vous dise : « Ah bah oui tiens, aujourd'hui on m'a fait tel truc ou on m'a... » C'est un peu limite. Et bon si vous voulez, le... on a eu un premier document avec le déroulement du traitement ici à l'hôpital qu'on a remis sous une autre forme pour se faire un espèce de petit calendrier et pouvoir suivre ça au quotidien donc ça, on sait à peu près et puis d'ailleurs ça correspond bien puisqu'on s'y retrouve bien mais en revanche, toutes les indications sur son état de... est-ce que le traitement il marche bien, pas bien ? Bon alors quand il... quand on est là et qu'on vient lui prendre sa tension et sa température, on voit, les prises de sang on n'a jamais aucune info ou... enfin on a dû avoir deux, trois fois. Bon des fois il y a des choses qui sont visiblement pas tout à fait normales, on dit : « Ah oui, il y a quelque chose, on surveille mais bon, c'est peut-être pas grave. » C'est quand même un peu... alors bon, là aussi il faut peut-être... c'est peut-être pas facile, il y a peut-être des gens qui ne le souhaitent pas à la limite, il faut peut-être adapter le discours aux uns et aux autres. Bon nous on a la capacité à comprendre et on aimerait bien savoir un moment donné que ses plaquettes elles sont tombées à tant donc on est obligé de lui faire ci ou ça, bon mais ça c'est des infos qu'on n'a pas. En fait il n'y a guère que quand le professeur, le chef de service il fait sa tournée et qu'on est là qu'on arrive à approfondir un peu.

- *Et par rapport au fait d'accepter ce protocole, est-ce que vous avez demandé conseil autour de vous, à votre entourage ou c'est resté... ?*

M : Non, c'est resté entre nous deux.

- *Donc la décision finalement, c'est... ?*

P : Bah écoutez, nous en fait effectivement, la décision on l'avait quasiment prise pendant l'entretien en se disant... on a souligné le fait que cette histoire de nous demander l'avis sur la randomisation, c'était un peu bidon et que du coup on allait dire oui. Et après non, en fait les discussions qu'on a pu avoir entre nous, c'est plus reformuler ce qui nous avait été dit et puis voir un peu quelles incidences ça allait avoir pour les semaines qui allaient suivre mais bon sur cette question-là on ne s'est pas du tout appesanti.

M : Non et puis de toute façon c'est resté qu'entre nous deux, on n'a parlé à personne.

P : Ah oui, clairement oui, non non non, on n'en a parlé qu'entre nous.

M : Non, on n'a pas du tout hésité.

P : Non, non, du tout, non, pas du tout. Cette question-là, on s'était effectivement fait une idée comme ma femme a dit en se disant c'est un peu bidon donc autant dire oui et après on n'en a pas reparlé. On a relu bien le texte du papier qu'on signait.

- *Vous pensez que la relation que vous avez pu établir avec le Dr X a pu avoir une influence sur votre décision d'accepter ou c'était complètement indépendant ?*

M : Ben... oui, enfin la relation c'est peut-être un grand mot mais le fait en tout cas qu'elle nous ait bien expliqué et qu'on soit... que ça ait été présenté de manière claire et... oui.

P : Je pense qu'effectivement, en plus le fait qu'on ait posé des questions au fil de l'eau, qu'elle y ait répondu, ça explique sans doute qu'on ait pris notre décision quasi instantanément.

P : Alors ceci étant, si c'est ça le sens de votre question, moi j'ai pas non plus eu l'impression qu'elle nous poussait spécialement à dire oui ou non...

M : Ah non non non ! Je pense c'est plus le fait qu'elle ait bien répondu aux questions.

P : Oui, oui, elle a bien présenté les choses mais elle n'a pas cherché... enfin moi je ne l'ai pas ressenti comme ça en tout cas à nous orienter dans notre choix. Bon maintenant, c'est vrai que quand on lui a dit qu'on trouvait que c'était un peu bidon, on peut pas dire qu'elle en a convenu mais enfin là, ses arguments étaient un peu moins... un peu moins convaincants mais enfin c'est normal puisqu'on était de cet avis-là. Mais moi j'ai pas eu non plus l'impression qu'elle nous ait dit : « Oui, je vous con... » enfin elle nous a absolument pas dit : « Je vous conseille plutôt de dire oui ou plutôt de dire non. » Pas du tout.

M : On avait confiance en elle mais bon en fait oui, c'est pas pour ça qu'on a signé, oui.

P : Honnêtement on l'a vue une première fois à peu près une heure le jour où L est arrivé ici et où elle nous a expliqué que bon, c'était sûrement une leucémie et un peu déjà comment ça pouvait se traiter et après le deuxième temps un peu long qu'on a passé avec elle, c'est cet entretien.

M : Non, il y a eu d'abord... le premier jour comme tu dis, elle nous a dit que c'était sans doute... selon elle ça pouvait être ça, il y avait des chances que ce soit ça le dimanche, le lundi on savait que c'était ça donc là on a discuté un bon moment avec elle...

P : Ah bon, on a refait le point ? Je me souviens plus.

M : Oui et après le vendredi avec la présentation du protocole.

P : Oui enfin bon, tout ça pour dire que c'est pas parce qu'on a discuté deux, trois heures avec elle qu'on a un rapport... Elle y a passé beaucoup de temps, elle a répondu à toutes nos questions, c'était un entretien bien construit, enfin oui ça joue, c'est sûr. Effectivement si on nous avait glissé le truc en nous disant trois mots, on se serait certainement posé des questions... Ce qu'il y a derrière ça, c'est que... encore une fois nous on est très directement concerné puisque c'est notre fils qui est malade et quand on commence à parler tirage au sort on se dit c'est une histoire de cobaye, de... enfin on est... on vient pas ici pour faire des expérimentations médicales, nous on vient ici pour faire soigner notre enfant donc c'est vrai que ce... oui, cet aspect tirage au sort, c'est un peu... un peu limite. Ce qui gêne aussi si vous voulez, c'est que quand on parle de... alors effectivement il y a une logique comme ça de groupe test, il y en a qu'on le traitement, d'autres qui ne l'ont pas et puis on compare les résultats et tout, scientifiquement ça nous... oui, c'est quelque chose qui nous parle, maintenant quand c'est votre propre gamin, vous avez un peu du mal à vous dire : « Ah oui, on va lui faire... il va faire parti d'une expérimentation et donc... »

M : On verra dans 20 ans ce que ça donne. Oui, c'est pas très...

P : Oui, on verra dans 20 ans si ça a donné de bons résultats ou pas, bon... c'est un peu limite. Mais c'est vrai que c'est un aspect qu'on a un peu évacué.

M : On s'interdit un peu de... Non mais c'est vrai...

P : Nous on est déjà dans une logique où on se dit : il faut qu'il guérisse, après si dans 20 ans... Quand c'est votre propre gamin qui est... non, franchement c'est pas votre première priorité. Alors après intellectuellement on peut se dire : oui, c'est comme ça que la médecine progresse, en faisant des expérimentations et tout mais moi je préfère qu'on expérimente sur des rats que sur mon fils vous voyez ? Bon maintenant, que ça serve à quelque chose, oui bien sûr.

M : Non mais moi actuellement, si une fois qu'il est guérit, si on nous dit : « Est-ce que vous acceptez qu'on utilise son cas pour je ne sais quoi ? » Bon là oui bien sûr.

P : Ah oui oui, tout à fait ! ça, on nous en a parlé aussi d'ailleurs, on nous en a parlé qu'on gardait les...

M : Mais bon là, c'est pas notre souci premier les autres gamins, ça se comprend quand même. Mais voilà, on nous en a parlé aussi de garder ses prélèvements...

P : Non, non, ça on nous avait bien expliqué aussi que les données étaient rapatriées je sais plus où et que ça servait... ça c'est très bien, aucun problème. Bon, quand ça commence... effectivement quand on commence à se dire : oui alors il prend le truc, il peut avoir des séquelles dans 20 ans ou il le prend pas et il ne va peut-être pas guérir, c'est limite donc c'est vrai qu'on ne s'est pas trop appesanti sur cet aspect-là. Parce qu'encore une fois on n'a nous aucun élément objectif pour dire oui, c'est bien qu'il prenne la Daunorubicine ou qu'il l'a prenne pas ou s'il l'a prend, il peut avoir tel truc dans 20 ans, nous on sait pas tout ça donc...

M : Oui c'est vrai surtout qu'en fait l'enjeu finalement, enfin pas l'enj... oui, si, le risque ou l'enjeu on ne l'a pas très bien perçu non plus, là je sais pas si on nous a tout dit ou pas, je sais pas comment... quelle est la vérité, j'en sais rien... Par rapport à la prise de la D.N.R., c'est-à-dire qu'en fait donc il y avait un s... bon il y a quelques années c'était un traitement moins cerné, moins maîtrisé donc ça on l'a compris mais selon ce qu'on a reçu comme info, aujourd'hui c'est un traitement nettement mieux maîtrisé, on a réussi à définir un seuil limite au-delà duquel la prise de D.N.R. peut entraîner des complications cardiaques chez un certain type de patient donc bon. Et parallèlement à ça, dans le cadre du protocole Fralle, la prise de D.N.R., sans parler pour l'instant de randomisation mais bon, quand on a toutes les injections nécessaires, on serait d'après ce qu'on nous a dit de toute façon, nettement en dessous du seuil limite donc il y a un peu une espèce de contradiction, si on est nettement en dessous du seuil limite, pourquoi on... ? Pourquoi essayer de... ? Enfin voilà, pourquoi cette expérimentation ? Donc un moment j'ai même demandé clairement au Dr X : « Mais vous n'êtes pas vraiment sûrs en fait du seuil limite puisque deux injections de plus ou de moins.. ? » Puisque là, c'est là-dessus que ça joue puisque de toute façon de la D.N.R. il en a et même s'il avait été randomisé négatif, il en avait quand même mais là ça porte sur deux injections de plus ou de moins et donc ça prouve que ce seuil limite, il peut quand même varier entre ces deux injections, enfin si on ne les met pas ou si on les met. Mais elle m'a dit : « Non, non, non, on est sûr du seuil limite mais on regarde quand même ça... »

P : Non, bon après maintenant c'est vrai... alors au moment où on nous a présenté tout ça, c'était pas franchement évident pour nous, je pense qu'aujourd'hui on perçoit les choses un peu différemment, c'est vrai qu'on se rend compte que les traitements que subit notre fils, c'est quand même un traitement de cheval, c'est vrai qu'en première approche on nous dit : « Il va avoir la Vincristine, l'Asparine, enfin bon... » Mais c'est vrai que quand on voit quand même apparemment l'importance des doses et les effets que ça a sur lui, même si globalement il est encore à peu près en forme, mais enfin bon, on voit que c'est quand même quelque chose de très lourd. Quand on a conscience de ça, c'est vrai qu'on comprend mieux le raisonnement qui consiste à dire : « C'est vraiment un traitement lourd donc à la limite si on peut en enlever un peu

tout en gardant les même résultats, ça vaut le coup de... » Non mais ça si vous voulez quand on nous l'a présenté, on n'avait pas ce vécu de... on se doutait bien, une chimio bon, on a tous entendu parler de chimio, on sait que c'est pas une partie de plaisir mais bon, quand on n'a pas été confronté à ça, on ne sait pas quelles conséquences ça a vraiment au quotidien, une fois qu'on l'a vu, c'est vrai que quand on voit les misères que subit notre petit L, on se dit : « A la limite s'il pouvait en avoir un peu moins, c'est toujours ça de moins et toujours ça de... » Alors c'est peut-être même pas tellement au niveau des risques à long terme parce que de toute façon les risques à long terme, même si un jour dans 30 ans il a quelque chose, est-ce que ça sera vraiment la conséquence de sa leucémie ou est-ce que ça sera pas autre chose ? On ne saura jamais mais c'est plutôt dans l'immédiat pour se dire voilà, ça lui fait toujours ça de moins à absorber et donc à digérer entre guillemets, là oui mais ça c'est une perception... je vous dis, on nous aurait fait l'entretien 15 jours plus tard on l'aurait... enfin moi en tout cas je l'aurais perçu un peu différemment.

**M** : Mais en même temps, à contrario tu te dis aussi d'un autre côté si la prise de D.N.R. elle est prévue dans le protocole, c'est peut-être qu'il y a une petite chance de guérison supplémentaire donc...

**P** : Oui, oui, bien sûr, oui, oui. Non mais on se dit aussi... oui, oui. Non mais la logique qui consiste à dire : on a un traitement... enfin comme tu l'as dit à l'instant, on a un traitement qui maintenant visiblement, en tout cas c'est ce qu'on a compris et on s'y accroche d'ailleurs, un traitement qui marche bien, qui donne des résultats visiblement quand même très bons sur une très large majorité des enfants traités, on le maîtrise bien, maintenant la logique de dire on va essayer de voir si en diminuant un peu les doses, ça donne le même résultat, ça me paraît tout à fait sain comme raisonnement, maintenant... D'une part et puis après l'autre problème c'est que quand c'est votre gamin, vous vous dites c'est vrai : c'est bien, les chercheurs ils se posent des questions mais bon, moi ce que je veux c'est que mon gamin il guérisse donc à la limite même s'il faut lui en mettre des... de la D.N.R. machin, si ça augmente ses chances de guérison oui, on aurait de toute façon dit oui mais on nous l'a pas dit, on nous a pas dit : « La D.N.R. on est sûr que c'est un... le fait de lui faire ces deux fameuses injections, on est sûr que ça augmente ses chances de guérison... »

**M** : Non, bah non, non, non, justement on est même... on se demande si ça sert à quelque chose ou pas.

▪ *Donc finalement l'élément qui a fait que vous avez accepté de signer ce protocole, c'est lequel ?*

**M** : C'est de se dire qu'on était pas spécialiste de toute façon et qu'on préférerait faire confiance à un protocole qui a fait ses preuves et voilà.

**P** : D'une part et que d'autre part, finalement quel que soit l'avis qu'on donnait, on n'était pas sûr qu'il soit effectivement... qu'il se concrétise donc en clair, si on avait voulu qu'il n'ait pas la D.N.R., il aurait pu quand même l'avoir donc partant de là on s'est dit bon ben... C'est ça ?

**M** : Oui, oui. Et si on avait voulu qu'il l'ait, il aurait pu ne pas l'avoir aussi donc partant de là...

**P** : Alors si, si ce n'est que ça c'était pas aussi clair pour nous, enfin moi je l'avais pas compris aussi clairement, dans ce cas-là il ne fallait pas qu'on signe ce protocole et...

**M** : Si on avait voulu qu'il l'ait, il aurait fallu... oui, oui, oui mais après pour tout le reste ? Oui, on n'a pas vraiment su ça.

▪ *C'est-à-dire si vous refusiez, qu'est-ce qui se serait passé exactement ?*

P : Voilà, non ça moi je l'ai pas...

M : Si on refusait la randomisation, est-ce qu'il fallait quand même qu'on signe à ce moment-là un autre protocole ? Ça j'avoue qu'on ne l'a pas évoqué. Donc bon, de toute façon ça nous...

- *Est-ce que vous savez si une fois que vous aviez donné votre accord donc pour le protocole Fralle, vous aviez la possibilité de changer d'avis et retirer votre consentement ?*

P : Oui, si, si, ça elle l'avait évoqué oui, oui.

M : Oui, elle nous l'a dit ça.

P : C'est vrai qu'on s'est pas trop posé ces questions-là, globalement on est quand même encore une fois... je me répète un peu mais on est dans une logique de confiance, on vient ici dans un service spécialisé, on part du principe qu'ils font au mieux donc... Alors c'est vrai aussi que c'est des traitements tellement particuliers, de temps en temps on entend parler qu'il y a tel ou tel médicament qui comporte un risque machin bon, quand on connaît, quand on a déjà entendu parler, on se dit : Ah oui ! Si on savait que... ou on avait déjà entendu parler que la Daunorubicine posait des problèmes au cœur et tout, on nous aurait dit à ce moment-là : « Il y a ça dans le traitement. » On aurait dit : « Ah bon ? Machin... » Comme tout ça c'est des médicaments dont on a jamais entendu parler... On avait quand même retenu de l'entretien que finalement, objectivement ça ne changeait pas grand chose. Effectivement si la question qui nous avait été posée c'est : « Votre fils, il fait un an de traitement en plus ou non. » Alors là je pense qu'on l'aurait très mal pris.

- *Et par rapport à L, on lui a expliqué aussi un petit peu ce qui se passait, le traitement qu'on allait lui faire et tout ça ?*

P : Oui. Alors donc après le premier entretien, le deuxième entretien...

M : Le vendredi.

P : Non.

M : Le lundi soir oui.

P : Donc L est arrivé un dimanche donc on a vu Dr X une première fois où elle nous a dit : « C'est vraisemblablement une leucémie. » Moi ça j'avais oublié mais à deux effectivement ça me revient, le lendemain on l'a revue et elle nous a dit : « Ça y est, c'est confirmé, on sait pas encore quel type mais il a une L.A.L. » Donc on a passé un bon petit moment aussi avec elle et après elle nous a dit : « Bon, maintenant je vais aller voir L toute seule et je vais lui expliquer un peu. » Donc elle lui avait marqué sur un papier la leucémie...

M : Le nom de sa maladie et le nom du traitement.

P : Le nom de sa maladie et « chimiothérapie » et donc après bon...

M : Et depuis l'infirmière, à chaque fois qu'elle lui fait quelque chose, elle lui dit ce que c'est. Oui ça, à chaque fois que j'étais là... à chaque chose insolite ou pas d'ailleurs, même quand c'est répété, bon maintenant la tension, la température elles lui disent plus mais je veux dire, hier elle lui a mis de l'Albumine, elle lui a expliqué à peu près pourquoi, en tout cas elle lui a dit ce que c'était, ça c'est...

- *On lui a parlé aussi en termes de durée de traitement ?*

P : Oui, quand même oui.

M : De l'hospitalisation. Après, la période d'après c'est moins clair dans sa tête en tout cas, je suis pas certaine qu'on lui en ait bien parlé.

▪ *Vous pensez qu'il a compris quand même pas mal de choses par rapport à tout ça ?*

P : Moi ce que je pense surtout c'est qu'il comprend progressivement, la première fois qu'on lui a dit ça à mon avis, le seul truc qui lui a vraiment parlé, d'ailleurs on a bien vu, c'est qu'on lui a annoncé qu'il allait faire un régime sans sel sans sucre donc ça... ça, ça lui a parlé tout de suite. On lui a annoncé les six semaines d'hôpital donc ça, comme il était déjà à l'hôpital avant d'arriver ici puisqu'il avait été soigné pour autre chose avant qu'on découvre que c'était une leucémie, lui, le fait de lui dire : voilà, tu vas rester six semaines à l'hôpital, ça, ça lui a parlé.

M : Oui, en jours il m'a dit 45 jours...

▪ *C'était plus par rapport à des choses concrètes...*

P : Très très concrètes oui, oui. Le nom de la maladie en elle-même bon... ça ne lui évoque rien, ce qui est tout à fait normal. Par contre maintenant je pense que oui, il se rend mieux compte parce qu'il voit que c'est très long et puis il se voit changer physiquement, il voit qu'on n'arrête pas de lui faire des trucs, des machins, on lui prend son sang, on lui injecte, enfin bon... oui, oui, là je pense que maintenant il a bien compris qu'il était vraiment malade.

M : Oui, là il a compris que c'était grave.

▪ *Et ça s'est fait petit à petit ?*

P : Oui, oui, je pense qu'il y a un cheminement. Et puis on l'a bien vu parce qu'il s'exprime pas énormément, enfin là-dessus on le perçoit à travers des questions qu'il nous pose de temps en temps où on voit bien qu'il gamberge et oui, à travers les questions qu'il a posées, on a compris que...

M : Oui, surtout récemment en fait oui, il a une petite prise de conscience apparemment de... donc alors qu'on est à J25, J26, je sais plus... enfin ça fait un certain temps.

P : Oui, ça fait plus de trois semaines qu'il est là oui.

▪ *Et est-ce que L a participé à la décision d'accepter ce traitement ? Est-ce que vous lui avez demandé son avis par rapport à ça ?*

P : Non, pas du tout. Non, pas du tout.

P : A la limite ça c'est une question qui peut éventuellement se poser pour des adolescents, des gamins qu'ont 14, 15, 16 ans. Un même de 7 ans, vous n'allez pas aller lui expliquer : « Oui alors tu comprends, la D.N.R., on va te tirer au sort mais si c'est... »

▪ *Mais vous pensez qu'à partir de l'adolescence, 14-15 ans, on peut commencer à demander l'avis... ?*

P : J'en sais rien, éventuellement oui et encore... Enfin moi j'ai le sentiment que les enfants, dès lors qu'ils ont une capacité à comprendre ce qui se passe, ce qui me paraît ne pas être le cas avant 13, 14, 15 ans j'ai l'impression, qu'on en discute avec eux, oui c'est bien, qu'on les informe, qu'on leur explique...

M : Oui, c'est ce que j'allais dire.

P : Mais alors de là à leur demander leur avis...

M : Je pense qu'effectivement, même un ado... je pense que ce qu'on aurait fait nous en tout cas, c'est d'aller le lui dire : voilà, elle nous a expliqué ça et ça et elle nous a demandé si on était d'accord pour que tu participes mais... C'est encore pire, enfin moi c'est dans l'intérêt de l'enfant que je parle, je me dis...

P : Oui après c'est l'âge légal mais... A L, on ne lui a absolument pas expliqué cette histoire de D.N.R. Un jour il a vu... la première fois qu'il l'a eue, on lui a dit voilà, c'est la D.N.R., bon c'est tout. De toute façon il a tellement de médicaments le pauvre que bon, un de plus un de moins, ça ne lui parle pas de tout.

M : Mais il sait, mais il a quand même une capacité à retenir, il suit bien.

P : Oui, oui, il suit, oui, oui, bien sûr.

M : Mais on le découvre au décours d'une conversation, il nous le dit pas.

P : Non, ça pour le coup je pense que c'est très important que... ce que font les infirmières effectivement, enfin toi tu es là plus que moi, de lui dire « voilà, on te fait ça. » Et puis qu'il y ait un papier où à la limite il se repère en disant : « Ah bah oui, donc aujourd'hui on va te faire ça... » Non, ça c'est très bien. Et puis ça lui fait des repères et tout, c'est important. Là-dessus on a été aussi... enfin je pense que ça a été bien... c'est tout l'intérêt de venir dans un service comme ça où... spécialisé dans ce type de maladie parce que bon, c'est vrai que nous on aurait peut-être pas très bien su au début comment lui dire, qu'est-ce qu'il fallait lui dire, pas lui dire...

- *Le fait que ça vienne des médecins, que ce soit eux qui disent : « Je vais en parler à L, je vais lui expliquer ce qu'il doit savoir... »*

M : Oui, « je vais lui expliquer ce qu'il doit savoir... » Ça c'était bien. Par contre c'est vrai que par exemple, tu sais dans la petite... il y a une petite BD qui s'appelle « Jules et la leucémie », je sais pas si vous connaissez, qu'on a donnée à L.

P : Qu'on a lue nous-mêmes d'ailleurs avec intérêt.

M : Oui, qu'on a lue aussi et là, les parents sont là lorsque le médecin explique à l'enfant ce qu'il a et donc moi L il m'a demandé après mais bien auprès, au moins 15, enfin 10 jours après : « Mais maman regardes, là il y a les parents de Jules et moi, quand Dr X elle m'a expliqué vous étiez pas là. »

P : Non mais c'est peut-être aussi parce que donc à cet entretien-là, toi tu étais quand même encore un peu...

M : Un peu émue.

P : Un peu émue et elle a peut-être pas voulu...

M : Oui, oui, c'est possible oui.

- *Et vous pensez que c'est bien justement qu'on fasse comme ça des supports écrits ou visuels pour les enfants qui soient adaptés à leur âge avec un langage un petit peu plus simple ?*

P : Ah oui ! Très bien. Ecoutez, adapté à leur âge et même la petite BD, on l'a lue tous...

M : On l'a tous lue, ma mère elle l'a lue aussi, bon ta mère je sais pas mais...

P : Parce que c'est vrai que ça résume de manière assez parlante... non non, c'est très bien. C'est très bien si ce n'est que... alors autant pour nous ça a été bien, autant pour lui on ne sait pas trop

parce qu'il a mis un moment à la lire, il a commencé dès qu'on lui a donnée, il a lu les premières pages, après il s'est arrêté et il s'y est remis bien après et je sais même pas s'il l'a fini.

M : Si, si ! Il l'a fini quand j'étais là, quand j'ai dormi là après.

P : Mais enfin il a eu une phase d'au moins 10 jours où...

M : Il voulait pas parce qu'on arrêta pas de lui dire : « Mais t'as pas lu la suite ? » « Si, si, je vais la lire tout à l'heure. » Et puis en fait il ne la lisait jamais.

P : Et c'est pareil, on lui avait proposé une cassette vidéo sur le... « Les Globulis » là ou je sais pas quoi, il ne l'a jamais vue.

M : Non, non non.

- *Et vous pensez qu'il peut y avoir un âge à partir duquel on peut demander par exemple à l'enfant de signer quelque chose comme quoi il serait d'accord pour participer à un traitement ?*

P : Moi ça me viendrait pas, je veux dire si on se mettait dans la situation où ça serait M, il a 14 ans, je veux dire on irait jamais lui demander son avis : « Est-ce que t'es d'accord ? » « Qu'est-ce que t'en penses ? » Clairement pas.

M : On aurait discuté différemment avec lui mais c'est tout.

P : Voilà, on aurait essayé de lui expliqué là aussi mais à situation comparable, je suis quasiment persuadé qu'on lui aurait pas expliqué cette histoire de D.N.R. randomisée, pas randomisée parce que ça aurait fait que l'embrouiller donc non, franchement. Je vous dis, nous déjà on est dans une logique où on se dit... alors il n'y aurait pas ce contexte légal, on se serait très bien passé de ce qu'on nous demande notre avis, c'est pas après qu'on va aller le demander au gamin qu'a 12 ans ou 14 ans... non. Bon, l'effort d'explication n'est pas le même, on peut peut-être aller un peu plus loin mais bon... Si l'enfant est pas d'accord, on fait pas ?

M : Non, enfin moi pour moi ça n'a aucun sens, j'avoue que...

P : Moi non plus. Et puis alors effectivement, plus on descend dans l'âge, moins c'est pertinent. Parce que quand le texte il dit... comme vous disiez tout à l'heure « qui peut s'exprimer », un gamin de 3 ans il peut s'exprimer.

- *Je pense qu'on a fait un peu le tour. Est-ce que vous avez des propositions peut-être pour améliorer les choses ?*

P : Moi juste en deux mots, je pense que cette question de... alors bon, c'est peut-être pas possible vu le fait que c'est apparemment partie intégrante du protocole mais je traiterais ça vraiment en deux temps, je ferais une présentation en détail de ce que c'est que le traitement, quelles sont les phases, comment ça se passe et j'aborderais dès lors que c'est quand même vraiment à la marge... Donc je pense qu'on pourrait très bien dire ça aux gens une semaine avant que la randomisation ait effectivement lieu.

- *Le problème c'est que légalement c'est pas possible puisque effectivement pour commencer le traitement il y a besoin de cet accord...*

P : Mais ça a vraiment pour conséquence de brouiller le message global donc... alors si légalement c'est pas possible à cause de cette histoire de signature, peut-être qu'il faut quand même faire l'entretien en deux temps, dans un premier tout bien présenter et puis je sais pas, deux

jours après on revoit les parents et on leur dit : « Il y a juste un complément par rapport à ce que je vous ai dit... »

**M** : Ce consentement-là, le présenter au moment où on sait que le tirage au sort va avoir lieu parce que c'est pas la peine non plus je pense d'abreuver les gens s'ils risquent de ne pas être concernés et puis après, c'est encore peut-être aller un peu plus loin mais... je sais pas si c'est compatible avec l'histoire des échantillons équivalents mais à la limite, quitte à demander une autorisation, un consentement aux parents, demander : « Est-ce que vous préférez qu'il ait la D.N.R. ou pas ? » Au moins là on se renseigne, on pèse le pour et le contre, on... si on doit faire reposer une décision sur les parents, ça serait plus logique que ce soit celle-là même si... mais bon après du coup...

**P** : Oui mais enfin bon, c'est vrai que c'est peut-être pas très souhaitable non plus. On n'a peut-être pas forcément envie de prendre ce type de responsabilité en tant que parent.

**M** : Faut voir, faut voir si...

**P** : Non et puis il y a peut-être un... un aspect sur lequel il faudrait insister davantage, c'est de dire que ça a quand même encore une fois un impact extrêmement marginal puisque c'est même pas une décision sur oui ou non la D.N.R. sur tout le traitement, c'est à un moment donné du traitement, il y a deux injections en plus ou en moins, bon... Donc peut-être que ça, ça mériterait d'être un peu plus mis en proportion parce que nous on... Le fait d'avoir deux injections, oui, non ? C'est quand même... ça pisse pas loin, vous me passez l'expression...

▪ *En tout cas je vous remercie d'avoir accepté qu'on se rencontre*

**P** : Surtout ce qu'il faudrait, c'est que ça serve à quelque chose...

**M** : Oui si ça peut servir à...

## ENTRETIEN 2

MERE

- *C'est le Dr X qui vous a expliqué un petit peu ce qui allait se passer ?*

Oui, elle nous a tout expliqué dans la foulée on va dire, oui. On est arrivé ici un samedi matin donc, on a été transféré de l'hôpital B d'abord, après on est arrivé ici et puis bon bah après on a su ça le lundi en fait.

- *Donc quand vous êtes arrivé ici, vous ne saviez pas encore exactement ce qu'avait votre fille ?*

Non.

- *Donc c'est ici que vous avez eu toutes les informations...*

Oui. Tout en même temps oui.

- *Sur la maladie, sur le traitement...*

Sur le traitement, sur la maladie et puis bon, comme je vous dis sur toutes les étapes qu'il y a à faire parce que je préfère faire étape par étape, sinon je sais que je vais le perdre.

- *Parce qu'on vous a d'abord expliqué d'une manière générale tout le traitement ?*

Tout le traitement oui. C'est l'encaissement de la nouvelle qu'a été... Mais bon, maintenant ça va, vu que je fais étape par étape... je fais pas plus, je fais mois par mois.

- *Et vous pensez qu'elle vous a bien expliqué le traitement ?*

Oh oui ! Oui oui. Ça a été assez clair. Sur les informations en général, je trouve qu'on a été super bien renseigné par rapport à notre hôpital de jour. Il y a moins d'encadrement et puis c'est différent, vu qu'ils connaissent pas ma fille, on est quand même resté ici pour toute la première phase on va dire et puis après bon, on a été lâché dans la nature... on va aller à l'hôpital B et tout ça, ils connaissaient pas ma fille, ils prenaient pas en compte ses douleurs à elle donc je sais pas mais c'était pas ça.

- *Donc vous avez rencontré le Dr X?*

Plusieurs fois.

- *Vous étiez présente avec votre mari à chaque fois ou... ?*

Non, les trois quarts du temps j'étais présente avec mon mari et puis moi pendant toute la première phase je suis restée hospitalisée avec elle, je l'ai pas laissée et il y a eu peut-être... si, il y a eu une information où mon mari n'était pas présent c'était pour faire la recherche d'ADN mais sinon pour toutes les autres il était là.

- *Donc ça c'était important aussi d'être à deux pour entendre tout ce qu'on vous disait ?*

Bah oui parce que sinon moi je suis pas capable de retransmettre exactement la même chose.

- *Et au niveau du traitement, qu'est-ce que vous avez retenu ? Comment ça va se passer ?*

C'est la chimio, la Vincristine, tout ça. Bon bah j'essaye de me repérer aux dates parce que ce qui est plus compliqué en fait c'est se tenir aux dates...

- *Vous avez eu un support écrit ?*

Oui. Oui oui j'ai les photocopies de... là on est en phase de consolidation et j'ai eu la 2<sup>ème</sup> phase mais à chaque fois, oui oui, j'ai les phases avec les jours J...

- *C'est important d'avoir ça pour pouvoir justement suivre un petit peu ce qui se passe ?*

Pour pouvoir suivre oui. Franchement c'est très très important de les avoir.

- *Donc là il y a eu une phase où elle a été hospitalisée pendant combien de temps ?*

4 semaines.

- *Comment était cette phase ?*

Plus lourde je sais pas parce que bon, quand elle était ici elle était bien, quand on est rentré à la maison elle était moins bien après et bon, depuis ça va quoi. Parce que bon, on a retardé deux Vincristines déjà donc elle a pu récupérer un petit peu.

- *Donc il y a eu un petit peu de retard déjà sur les dates qui étaient prévues au départ ?*

Qui étaient prévues déjà oui parce que bon, elle était en aplasie, après elle a repris d'une gastro, elle est retombée encore en aplasie, ce qui fait qu'à chaque fois ça redécale tout et bon. Sinon oui, je pensais que ça allait poser problème et tout ça et puis en fait le Dr X m'a dit que...

- *Et donc après cette phase donc de consolidation, il y a encore d'autres... ?*

Il y a encore d'autres phases en fait, encore une autre phase, je sais plus c'est laquelle, il y est le nom chez moi mais je sais plus exactement comment elle s'appelle et donc là on en a déjà pour deux mois donc j'attends que les deux mois passent. Enfin tant qu'on me dit que mon bébé elle va bien, que tout va, ça va mais en ce qui concerne les... comment ça s'appelle ? Pour les

injections à risque ou pas à risque, c'est vrai qu'avec mon mari on était un peu perdu parce qu'on sait pas si c'était bien de dire oui ou si c'est bien de dire non parce qu'on sait pas forcément si...

- *C'est-à-dire qu'on vous a demandé votre accord par rapport au fait de lui faire certaines injections ?*

Par rapport à une injection oui donc c'est vrai que moi je peux pas permettre de dire non par exemple parce que si elle en a besoin, si on dit non, c'est... C'est le protocole de 2000 donc c'est tout nouveau, il faut au moins 5 ans apparemment pour... donc c'est sur des questions comme ça qu'on est perdu, on préfère la laisser choisir en fait le Dr X parce que nous on sait pas.

- *Vous aviez le choix entre deux traitements différents ?*

Non, c'était avec le tirage au sort par ordinateur pour une injection, si elle avait le droit à cette injection-là ou pas le droit à cette injection, ça on avait pas trop bien compris en fait le tirage au sort et le deuxième truc... c'était quoi ? C'était... je sais plus, il y avait une autre injection aussi qu'était à risque en fait, il y avait un risque cardiaque donc...

- *Et le tirage au sort c'est quelque chose que vous avez compris ?*

Bah là de toute façon elle l'a eu quand même, même si elle a pas fait le tirage au sort elle l'a eu quand même parce qu'elle en a eu besoin apparemment. Mais sinon je comprends pas comment l'ordinateur peut choisir. C'est au hasard oui, c'est une machine qui décide.

- *Et par rapport à ça, est-ce qu'il y a un bénéfice pour votre fille directement à participer à cette étude ou... ?*

Ben normalement oui, dans ce qu'on avait compris oui mais...

- *Qu'est-ce que vous aviez compris ?*

Ben que si elle en avait besoin de toute façon, même si la machine elle disait non, que si elle en avait besoin elle l'avait quand même parce que ça fait partie du traitement et tout ça. Mais sinon dans l'ensemble on n'a pas trop compris.

- *On vous a expliqué ça tout au début aussi ?*

Tout au début oui. En fait K n'est pas revenue en fait depuis qu'on était ressorti à part 2-3 fois en hôpital de jour pour qu'elle prenne sa Vincristine et tout mais bon, là on va en rediscuter je pense avec le Dr X.

- *Et par rapport à la durée du traitement, qu'est-ce qu'on vous a dit ?*

Que c'était sur une durée totale de trois ans ou quatre ans donc après ça va être un traitement avec des comprimés surtout...

- *Après ces trois ans ?*

Non, ça on le compte dans les trois ans donc là je pense dans un an à peu près on devrait rentrer avec une phase de médicaments à la maison à prendre tout le temps, tout le temps et après ben...

- *Çà c'est une information que vous avez retenue dès le début ?*

Ah oui ! Quand elle nous a dit « leucémie » de toute façon, on a su que c'était pour longtemps.

- *Et vous me parliez de risques cardiaques tout à l'heure, les risques par rapport à ce traitement en général c'est quelque chose qui a été évoqué aussi au début ?*

Oui. Déjà ne serait-ce que le fait de passer au bloc tout ça, bon c'est vrai que c'était un peu angoissant pour la pose du cathéter parce que bon, on nous dit : oui, on pose de cathéter tout ça mais après faut savoir ce que c'est un cathéter. Et c'est après le soir, dans la journée ou dans la semaine qu'on a su exactement ce que c'était en fait le cathéter. Mais sinon oui, les informations elles sont bien.

- *Et qu'est-ce que vous avez retenu au niveau des risques, enfin au niveau des effets secondaires et des risques à plus long terme par rapport au traitement ?*

Euh... je sais pas. Par rapport la suite...

- *C'est plus risque cardiaque...*

Oui c'est ça qui me fait peur le plus, c'est les informations sur les risques cardiaques. Et puis même si elle descend au bloc à son âge c'est...

- *Et comment ça se passe au niveau des effets secondaires par rapport à la chimiothérapie ?*

Bah en fait K vit beaucoup mieux la chose que nous, la chimiothérapie parce que moi j'ai très très mal vécu sa chute de cheveux, tout ça mais elle non, elle le vit très bien en fait. K elle le vit très très bien, elle le vit mieux que nous même, que elle comme elle dit, il faut qu'elle combatte la maladie, elle est super super forte de ce côté-là et c'est avec la cassette qu'ils lui ont donnée, Les Globulis... ce truc-là c'est vraiment génial. Mais franchement la cassette elle est très très bien pour comprendre, pour la chute des cheveux, tout ça, pour la pose du cathéter... C'est vrai que ça nous a vachement aidé, même pour nous.

- *Donc vous pensez que c'est bien qu'on fasse des supports comme ça, adaptés à l'âge des enfants, qui leur explique un petit peu... ?*

Oui, à leur âge oui. Mais même arrivée à la maison elle a pu la faire montrer à toutes ses petites cousines, ses cousins tout ça. S'ils étaient au téléphone avec elle tout ça, ils se posaient un peu tous la question.

- *Donc ça permet d'expliquer à tout le monde...*

A tout le monde voilà. De leur expliqueR et puis maintenant tout le monde a compris. Elle, la première elle a compris, elle explique la chose à tout le monde, c'est vrai qu'elle le vit vachement mieux que nous K. Elle n'imagine pas la mort, c'est un truc qu'est pas concevable pour elle mais bon nous, on l'a imaginé, c'est pour ça... mais chez elle non.

- *Et les médecins lui ont donné aussi à elle des informations directement ?*

Généralement oui, ils lui parlent toujours. Oui parce que moi... il y a que les ponctions lombaires, les trucs comme ça, je lui dis : je sais pas, je sais pas, je sais pas. Quand ils viennent pour faire les piqûres, non non, je connais pas mais sinon à chaque fois on lui donne les informations.

- *Et vous pensez que c'est mieux que ce soit le médecin ou plutôt les parents qui donnent les informations à l'enfant ?*

Moi personnellement, pour K je préfère que ce soit les médecins qui lui disent parce que ça l'oblige à écouter. Elle écoute un peu plus que... surtout question régime, tout ça... Sans sel sans sucre, tout ça, heureusement que c'est eux qui lui ont dit parce que moi elle m'aurait jamais écoutée. Que ça soit avec la diététicienne, que ça soit avec les médecins, c'est vrai qu'elle est plus compréhensive avec eux qu'avec moi parce qu'avec moi elle sait que je craque donc... y'a pas photo.

- *Et pour revenir au début donc quand on vous a demandé votre accord, est-ce que vous savez si par exemple vous aviez refusé qu'elle participe à ce traitement avec cette étude, quel traitement elle aurait reçu dans ces cas-là ?*

Non, on s'est pas posé la question en fait parce que c'est... enfin oui, c'est au médecin de voir parce que c'est ce qu'il y a de mieux pour K, moi je sais pas... je saurais pas quoi leur dire ou quoi faire, on fait ce qu'ils nous disent et puis on s'en tient à ce point-là.

- *Donc finalement, la décision de faire ce traitement, qui est-ce qui l'a prise ?*

Ben c'est... c'est les médecins, ils nous ont dit ça, ça, ça et puis ça va être comme ça, ça va être comme ça et puis on assume et voilà.

- *Vous pensez que la relation par exemple que vous avez établie avec le Dr X, elle a influencé aussi le fait que vous ayez accepté, dans la manière dont elle vous a présenté les choses etcetera... ?*

Oui et non parce que je lui ai dit que... enfin oui et non parce que bon, elle nous avait super bien expliqué, c'était franchement... parce qu'on était vraiment anéanti, on est... non, elle nous a tout super bien expliqué, c'était vraiment... vraiment bien expliqué. Je veux dire s'il y avait par exemple deux choix oui, je sais pas si elle nous aurait proposé deux choix mais bon, elle nous a proposé un choix et...

- *Et vous avez eu du temps un petit peu avant de donner le papier signé ?*

Ah oui oui, on a eu... elle nous l'a remis... je crois qu'il y a eu peut-être la semaine parce qu'après mon mari l'a lu le week-end et on l'a rendu après.

- *C'était une notice qui résumait un peu le traitement... ?*

Toutes les phases du traitement, les durées et tout ça.

- *C'était bien fait ?*

Ah oui.

- *C'était clair ?*

Oui, c'est assez clair. Oui oui parce qu'ils nous expliquent bien toutes les phases...

- *Donc le fait d'avoir une semaine, c'était bien quand même ou finalement si vous n'avez pas eu de délai ça n'aurait rien changé pour vous ?*

Bah non, ça aurait rien changé je pense.

- *Et vous pensez que le fait qu'elle participe à ce traitement ça peut avoir aussi un bénéfice pour d'autres enfants qu'auront par exemple dans l'avenir le même type de maladie ?*

Bah... si ça se peut oui. Si c'est pour l'étude... bon, j'espère pas qu'ils vont tester parce que c'est pas un cobaye quoi mais si par la suite ces progrès avec ces produits ou... ça, ça peut servir, bah oui. Je vais pas dire non, faut que ça serve toujours.

- *Est-ce que votre fille a participé aussi au fait d'accepter le traitement, vous lui avez demandé son avis ou pas du tout ?*

Si, bah si parce que... si, si, je lui ai expliqué comme quoi il fallait qu'elle prenne ses médicaments et c'était celui pour pas qu'elle prenne le sel et le sucre, c'était celui-là donc à chaque médicament je lui explique celui-ci elle sert à quoi parce que vu qu'elle a des contre-effet de nausées, tout ça, elle comprend pas forcément donc je lui dis : c'est tel produit et tel produit qui lui file ça mais...

- *Mais au tout début avant de commencer le traitement, vous lui avez demandé son avis, vous lui avez dit : « Est-ce que tu es d'accord pour faire ce traitement » ?*

Euh... non.

- *Vous pensez qu'il y a un âge peut-être à partir duquel on peut demander à l'enfant son avis ?*

Elle sait qu'elle est atteinte d'une leucémie parce qu'on parle tout le temps devant elle, tout ça elle le sait mais de là à lui dire d'accepter le traitement...

- *Elle est petite aussi, 4 ans...*

Oui.

- *Et vous pensez que si elle avait été plus grande vous lui auriez posé la question ?*

Oh oui, si elle avait été plus grande, genre 10 ans... bon, un âge quand même compréhensible, oui, si. Mais là... Tout ce qui est papier, tout ça, elle met toujours sa signature K vu que ça la concerne.

- *Donc là ça aurait pu être bien vous pensez qu'on lui demande de signer pour dire qu'elle est d'accord pour faire ce traitement etcetera, ça aurait pu être important pour elle ?*

Oui parce que même la grande feuille que j'ai eu avec toutes les phases de maladie, elle mis sa signature en bas... Même avant le cathéter, enfin avant de descendre au bloc, elle savait qu'elle allait descendre pour faire la pose du cathéter et tout ça. Tous les jours elle le réclamait de toute façon depuis qu'on lui avait dit, après c'était tous les jours qu'elle demandait.

- *Et vous connaissiez un petit peu les lois qui existaient par rapport à ce type de traitement avant ou pas du tout ?*

Non.

- *Le fait par exemple qu'on vous demande votre accord pour commencer le traitement...*

Non non.

- *Ça vous a étonnée ?*

Ah non, bah non ! Vu qu'elle est mineure non, ça m'a trop étonnée quand même. Ça nous avait un petit peu freiné parce qu'on s'était dit : c'est quel genre de truc ? Mais après non.

- *Est-ce que vous savez si après avoir donné votre accord, vous pouviez arrêter ?*

Non, j'ai pas...

- *Et vous avez rencontré d'autres parents dans le service avec qui vous avez discuté ?*

Non, pas tellement. Parce que bon, je me dis que c'est pas toutes les même pathologies non plus donc... c'est pour ça que... En fait je pose pas trop de questions, je m'en tiens à ma fille parce que si je commence à prendre des informations des autres parents, je vais mélanger donc...

- *Et vous n'avez pas été rechercher d'autres informations ailleurs qu'ici à l'hôpital ?*

Non. Je suis même pas... on m'a dit d'aller voir sur Internet ou ceci cela, je veux même pas, je préfère m'en tenir à ce qu'on me dit. Des amis m'ont dit qu'il y avait des sites, ceci cela. Bon, les sites que je fais quand même c'est pour les rubans, les trucs comme ça pour les cheveux, les faux

cheveux, ça je l'ai fait mais... Et puis c'est selon leurs statistiques à eux, c'est pas forcément global sur la France ou... Si c'est pour que je lise des trucs et puis après je sois totalement désemparée ...

- *Et donc quel est l'élément principal qui a fait que vous avez accepté le traitement ?*

C'est qu'ils ont trouvé un diagnostic à K déjà, enfin qu'ils ont trouvé quelque chose à K et puis qu'ils ont su mettre des mots sur sa fatigue et tout ça et tout ça. Donc c'est... ils ont bien assemblé le tout.

- *Donc c'est une sorte de confiance qui s'établit avec le service ?*

Avec le service, c'est sûr.

- *Et par exemple, vous n'avez pas demandé conseil à des proches, autour de vous ?*

Non... bah si, ça a été vers la fin parce que je trouvais qu'on était parti un petit peu tôt.

- *Après la première phase ?*

Oui parce que sur le protocole ils disaient qu'il fallait qu'on reste 5 à 6 semaines et on est resté je crois 18 ou 19 jours donc je trouvais qu'on était sorti un peu tôt.

- *Donc vous avez demandé conseil à ce moment-là ?*

Je suis revenue le Dr X et puis elle m'a bien expliqué donc...

- *Et par rapport au protocole en lui-même et à l'acceptation du protocole, vous n'avez pas demandé conseil autour de vous ?*

Non mais bon, autour de moi...

- *Vous n'avez pas de proches par exemple qui travaillent dans le milieu médical... ?*

Si si j'ai mes nièces, elles sont infirmières.

- *Vous leur avez montré ou c'est resté entre vous et votre mari ?*

Non non, on leur a lu, tout ça et puis bon, faut faire confiance aux docteurs.

- *Vous voyez autre chose à ajouter ?*

Non.

- *Vous avez peut-être des propositions pour améliorer ce moment-là ?*

Nous c'était vraiment un accueil... dès qu'on est arrivé, ça a été pris en charge directement, tout ça, c'était bien. Ici ils prennent bien le temps avec les enfants, c'est génial.

ANNEXE VI :

**LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988  
(J.O. DU 22 DECEMBRE 1988)**

**MODIFIEE SELON LA LOI**

**N° 90-86 DU 23 JANVIER 1990  
(J.O. DU 25 JANVIER 1990),  
LA LOI N° 90-549 DU 2 JUILLET 1990  
(J.O. DU 5 JUILLET 1990),  
LA LOI N° 91-73 DU 18 JANVIER 1991  
(J.O. DU 20 JANVIER 1991),  
LA LOI N° 92-1336 DU 16 DECEMBRE 1992  
(J.O. DU 23 DECEMBRE 1992),  
LA LOI N° 93-5 DU 4 JANVIER 1993  
(J.O. DU 5 JANVIER 1993),  
LA LOI N° 94-89 DU 01 FEVRIER 1994  
(J.O. DU 02 FEVRIER 1994),  
LA LOI N° 94-630 DU 25 JUILLET 1994  
(J.O. DU 26 JUILLET 1994),  
LA LOI N° 96-452 DU 28 MAI 1996  
(J.O. DU 29 MAI 1996),  
LA LOI N° 98-535 DU L ER JUILLET 1998  
(J.O. DU 2 JUILLET 1998),  
LA LOI N° 2002-303 DU 4 MARS 2002  
(J.O. DU 5 MARS 2002)**

## **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (Nouvelle partie Législative)**

### **Chapitre 1 : Principes généraux**

#### **Article L1121-1**

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale". Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assume les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

#### **Article L1121-2**

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

#### **Article L1121-3**

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

#### **Article L1121-4**

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

#### **Article L1121-5**

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

#### **Article L1121-6**

Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

#### **Article L1121-7**

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

#### **Article L1121-8**

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte

pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

#### **Article L1121-9**

Les médecins inspecteurs de santé publique et, dans la limite de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent titre et des textes réglementaires pris pour son application.

#### **Article L1121-10**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-7.

### **Chapitre 2 : Consentement de la personne**

#### **Article L1122-1**

*(Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 15 I Journal Officiel du 5 mars 2002)*

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-6 ;
- le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1124-4.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées. Le projet mentionné au premier alinéa de l'article L. 1123-6 mentionne la nature des informations préalables transmises aux personnes se prêtant à la recherche.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. **A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche.**

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce

dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en oeuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, et à défaut, l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

#### **Article L1122-2**

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 1122-1, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;

- le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

### **Chapitre 3 : Comités consultatifs de protection des personnes**

#### **Article L1123-1**

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région. Le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège.

#### **Article L1123-2**

Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région où le comité a son siège. Ils sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorités habilités à le faire, dans des conditions déterminées par décret.

#### **Article L1123-3**

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux, et les agents relevant du statut général des fonctionnaires qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

#### **Article L1123-4**

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

#### **Article L1123-5**

Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

#### **Article L1123-6**

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.

#### **Article L1123-7**

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

#### **Article L1123-8**

Avant la mise en œuvre d'une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur transmet à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits

mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'autorité administrative compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche.

Le promoteur transmet également à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il informe, selon le cas, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou le ministre chargé de la santé enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

#### **Article L1123-9**

Le comité consultatif de protection des personnes peut émettre, dans les conditions prévues aux articles L. 1123-6, L. 1123-7 et L. 1123-8, un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci.

A la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Cette décision est transmise par écrit à l'investigateur dans un délai de cinq semaines ; elle est adressée par le promoteur à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas dans un délai d'une semaine après sa réception.

#### **Article L1123-10**

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre.

#### **Article L1123-11**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions ;

3° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur à l'autorité administrative compétente, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 1123-8 ;

4° Les modalités de consultation des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale en ce qui concerne les recherches à caractère militaire.

## **Chapitre 4 : Recherches sans bénéfice individuel direct**

### **Article L1124-1**

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

### **Article L1124-2**

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le promoteur peut verser aux personnes qui s'y prêtent une indemnité en compensation des contraintes subies.

Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article.

### **Article L1124-3**

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

### **Article L1124-4**

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis

consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions du présent article, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

#### **Article L1124-5**

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne en état de mort cérébrale sans son consentement exprimé directement ou par le témoignage de sa famille. Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches.

#### **Article L1124-6**

*(Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 15 II Journal Officiel du 5 mars 2002)*

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent et autorisé, à ce titre, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

**Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les recherches sans bénéfice individuel direct en épidémiologie, génétique, physiologie, physiopathologie peuvent être réalisées par des professionnels de santé, dans leurs lieux d'exercice habituel lorsque ces recherches ne nécessitent pas d'actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité médicale. Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale s'assure alors, avant de rendre son avis, que les conditions du présent article sont satisfaites.**

#### **Article L1124-7**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 1124-4 ;

2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1124-6.

### **Chapitre 5 : Dispositions particulières à certaines recherches**

#### **Article L1125-1**

Les protocoles d'essais cliniques concernant les produits mentionnés à l'article L. 1261-1 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine ayant reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 1262-1. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6.

Les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles mentionnés au présent article.

Ces protocoles ne peuvent être mis en œuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en fonction du respect des dispositions relatives aux essais de médicaments et, le cas échéant, de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande. L'autorisation vaut agrément au sens de l'article 6 et autorisation au sens de l'article 11 de la loi du 13 juillet 1992 précitée.

La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8.

L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

### **Article L1125-2**

L'utilisation à des fins thérapeutiques d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des thérapies génique ou cellulaire, ni à des médicaments n'est possible que dans le cadre de recherches biomédicales soumises aux dispositions du présent titre. Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1123-8, les recherches cliniques portant sur l'utilisation thérapeutique de tels organes, tissus ou cellules chez l'être humain ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Etablissement français des greffes. L'autorisation peut être assortie de conditions particulières, portant notamment sur la surveillance à long terme des patients.

Des règles de bonne pratique relatives au prélèvement, à la conservation, à la transformation, au transport et à l'utilisation des organes, tissus et cellules animaux sont préparées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de l'Etablissement français des greffes et homologuées par le ministre chargé de la santé. Des arrêtés du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Etablissement français des greffes et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, fixent :

- les règles de bonne pratique relatives à la sélection, à la production et à l'élevage des animaux ;
- les conditions sanitaires auxquelles doivent répondre les animaux dont proviennent les organes, tissus et cellules utilisés ;
- les règles d'identification de ces animaux, organes, tissus et cellules permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus.

### **Article L1125-3**

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 1123-8, les investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux cités à l'article L. 5211-4 ne peuvent être mises en œuvre avant un délai de deux mois à compter de la réception de la lettre d'intention par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

### **Article L1125-4**

Sans préjudice des dispositions de l'article L. 1125-1, les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain. Ces protocoles ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ayant reçu l'autorisation prévue au deuxième alinéa de l'article L. 1243-4. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6. Ces protocoles ne peuvent être mis en œuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande. La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8. L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

### **Article L1125-5**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les conditions dans lesquelles l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé autorise :

- 1° Les protocoles concernant les produits mentionnés à l'article L. 1261-1 et prévus à l'article L. 1125-1 ;
- 2° Les protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain prévus à l'article L. 1125-4.

## **Chapitre 6 : Dispositions pénales**

### **Article L1126-1**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Comme il est dit à l'article 223-8 du code pénal ci-après reproduit :

« Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du code de la santé publique est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche biomédicale est pratiquée alors que le consentement a été retiré. »

### **Article L1126-2**

Comme il est dit à l'article 223-9 du code pénal ci-après reproduit :

« Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2, de l'infraction définie à l'article 223-8.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 ;
- 2° Les peines mentionnées à l'article 131-39.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 porte sur l'activité dans l'exercice de

laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise. »

#### **Article L1126-3**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 1121-4 à L. 1121-6 et du dernier alinéa de l'article L. 1122-1 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

#### **Article L1126-4**

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'article L. 1126-3.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

#### **Article L1126-5**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Est puni d'un an d'emprisonnement et de 15000 euros d'amende le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale :

1° Sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 1123-6 ;

2° Dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 1124-4 ;

3° Dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé ou par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 1124-6 est puni des mêmes peines.

#### **Article L1126-6**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 1121-7 est puni d'un an d'emprisonnement et de 15000 euros d'amende.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé ou à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 la lettre d'intention prévue à l'article L. 1123-8 est puni des mêmes peines.

#### **Article L1126-7**

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998), la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002).

## **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (Nouvelle partie Réglementaire)**

#### **Article R1121-1**

Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

#### **Article R1121-2**

Les contrats d'assurance garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 1121-7, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies à la présente section, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes ou de leurs ayants droit.

#### **Article R1121-4**

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

- 1° 760 000 euros par victime ;
- 2° 4 600 000 euros par protocole de recherche ;
- 3° 7 600 000 euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

#### **Article R1121-5**

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 peuvent prévoir une franchise par victime.

#### **Article R1121-6**

L'assureur ne peut pas opposer à la victime ou à ses ayants droit :

- 1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1 ou L. 1122-2 ou avait été retiré ;
- 2° La franchise prévue à l'article R. 1121-5 ;
- 3° La réduction proportionnelle de l'indemnité prévue à l'article L. 113-9 du code des assurances ;
- 4° La déchéance du contrat.

Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime ou à ses ayants droit et payées au lieu et place de l'assuré.

#### **Article R1121-7**

La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

Ces documents comportent les mentions suivantes :

- 1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;
- 2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;
- 3° Le numéro du contrat d'assurance ;
- 4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;
- 5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance.

### **Section 1 : Dispositions générales**

#### **Sous-section 1 : Composition**

##### **Article R1123-1**

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

- 1° Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
- 2° Un médecin généraliste ;
- 3° Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;
- 4° Un infirmier ou une infirmière ;

5° Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;  
6° Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;  
7° Un psychologue ;  
8° Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.  
Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

#### **Article R1123-2**

Le préfet de région dans laquelle le comité a son siège nomme pour chaque membre titulaire de chacune des catégories énumérées à l'article R. 1123-1, un membre suppléant. Ces membres sont nommés parmi les personnes figurant sur la liste mentionnée à l'article L. 1123-2.

Nul ne peut faire l'objet d'une nomination au sein d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale s'il est déjà membre d'un autre comité.

#### **Article R1123-3**

Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R. 1123-4 est de trois ans.

#### **Article R1123-4**

Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R. 1123-1. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

#### **Article R1123-5**

En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par son suppléant.

Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années de mandat est pourvu dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article L. 1123-2.

Les mandats des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

#### **Article R1123-6**

Au-delà de trois absences consécutives, non justifiées, d'un membre titulaire aux séances du comité, le préfet de région peut mettre fin au mandat de ce membre.

#### **Article R1123-7**

Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le

président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 1123-1, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

La durée du mandat du président et du vice-président est de trois ans renouvelable.

Toutefois, ces mandats ne peuvent être renouvelés plus d'une fois consécutivement.

### **Article R1123-8**

Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R. 1123-1, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

### **Article D1123-9**

Afin d'établir la liste mentionnée au deuxième alinéa de l'article L. 1123-2, un nombre de noms au moins deux fois supérieur au nombre de membres à renouveler pour chaque catégorie énumérée à l'article R. 1123-1 est proposé :

1° Pour les médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche médicale, par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région, le directeur général de l'Institut national de la recherche médicale ou son représentant dans la région, ainsi que par les directeurs des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;

2° Pour les médecins généralistes, par les présidents des conseils départementaux de l'ordre des médecins ;

3° Pour les pharmaciens, par les directeurs des principaux établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale dans la région, le président du conseil régional de l'ordre des pharmaciens et le président du conseil central de la section D de l'ordre national des pharmaciens ;

4° Pour les infirmiers ou infirmières, par le directeur régional des affaires sanitaires et sociales ainsi que par les directeurs d'établissements de soins de la région ;

5° Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique, par le recteur d'académie ;

6° Pour les personnes qualifiées en raison de leur activité dans le domaine social par l'union régionale des organisations de consommateurs, l'union régionale des associations familiales, le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, le directeur régional des affaires sanitaires et sociales ;

7° Pour les psychologues, par les directeurs des principaux établissements de soins de la région et par les organisations professionnelles les plus représentatives au niveau de la région ;

8° Pour les personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique, par le premier président de la cour d'appel, le président du tribunal de grande instance, le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité et les présidents des universités de la région.

## **Sous-section 2 : Conditions d'agrément**

### **Article R1123-10**

Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

1° Les statuts du comité ;

2° L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel ;

3° L'identité et la qualité des membres du comité.

Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au Journal officiel de la République française.

### **Article R1123-11**

Toute modification concernant les documents ou informations mentionnés à l'article R. 1123-10 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

## **Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement**

### **Article R1123-12**

Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales.

### **Article R1123-13**

Pour être valables, les délibérations du comité requièrent la présence de six membres au moins, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 1123-1 et au moins un appartenant aux autres catégories.

### **Article R1123-14**

Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

### **Article R1123-15**

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

### **Article R1123-16**

Le délai de cinq semaines prévu à l'article L. 1123-7 commence à courir à compter de la date d'arrivée au comité d'un dossier comprenant l'ensemble des informations requises en application des articles R. 1123-24 et, le cas échéant, R. 1123-25.

Lorsque le dossier déposé au comité n'est pas complet, le comité ne peut rendre d'avis. Le comité peut, même s'il dispose de l'ensemble des informations requises, demander à l'investigateur, dans le délai prévu à l'article L. 1123-7, les éléments d'information complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Le comité dispose alors d'un délai de trente jours à compter de la date de réception de ces pièces pour rendre son avis. Lorsque des éléments d'information doivent être fournis au cours du déroulement de la recherche, le comité peut émettre un avis favorable sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur en application de l'article L. 1123-9. Le comité peut alors maintenir ou modifier son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la réception des pièces complémentaires.

L'avis du comité comporte les noms de l'investigateur et du promoteur, le titre de la recherche, l'indication que la recherche est avec ou sans bénéficiaire individuel direct et le nom des personnes ayant délibéré sur le projet.

Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

### **Article R1123-17**

Le comité communique tout avis défavorable donné à un projet de recherche au ministre chargé de la santé. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, le comité communique cet avis au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

### **Article R1123-18**

L'organisation des comités est définie par des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

### **Article R1123-19**

Les modalités de fonctionnement de chaque comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

## **Sous-section 4 : Financement**

### **Article R1123-20**

Le préfet de région dans laquelle le comité a son siège peut passer convention avec un établissement de santé public aux fins de donner au comité les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer sa mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

### **Article R1123-21**

Le produit du droit fixe mentionné à l'article L. 1123-4 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé.

### **Article R1123-22**

Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

Les rapporteurs mentionnés à l'article R. 1123-15 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé.

### **Article R1123-23**

Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

## **Sous-section 5 : Informations communiquées par l'investigateur**

### **Article R1123-24**

Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communique au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

1° Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

- a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;
- b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;
- d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;
- e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en œuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées pré requis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
- f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;
- g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;

- h) La nature des informations communiquées aux investigateurs ;
- 2° Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :
- a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;
  - b) Les informations qui seront données en application de l'article L. 1122-1 et notamment :
    - l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
    - les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;
    - le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ;
  - c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;
  - d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;
- 3° En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :
- a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;
  - b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;
  - c) La durée de la période d'exclusion.

#### **Article R1123-25**

Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité fait l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

#### **Article R1123-26**

Les demandes d'avis mentionnées aux articles R. 1123-24 et R. 1123-25 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

### **Section 2 : Compétence étendue à plusieurs régions**

#### **Article R1123-27**

Lorsqu'un comité a rendu moins de trente avis au cours d'une année civile, son champ de compétence peut être élargi à une ou plusieurs régions par arrêté du ministre chargé de la santé.

### **Section 3 : Informations communiquées par le promoteur à l'autorité administrative**

#### **Article R1123-28**

Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé.

Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, le promoteur déclare son intention au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Dans sa lettre d'intention, le promoteur fait connaître les éléments suivants :

- 1° Son identité ;
- 2° Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- 3° L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;
- 4° L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;
- 5° Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;
- 6° S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;
- 7° Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;
- 8° L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 1123-6 ;
- 9° La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;
- 10° La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

#### **Article R1123-29**

Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L. 5136-1 ou au 3° de l'article L. 4211-1 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28 :

- 1° La phase d'expérimentation clinique ;
- 2° Le type d'essai ;
- 3° S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;
- 4° La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;
- 255
- 5° La durée du traitement ;
- 6° Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;
- 7° Pour le médicament ou produit étudié :
  - a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;
  - b) Sa forme pharmaceutique ;
  - c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
  - d) La présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;
  - e) L'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;

- f) Le lieu de fabrication du médicament ou produit ;
- 8° Pour un médicament ou produit de référence :
  - a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;
  - b) Sa forme pharmaceutique ;
  - c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
  - d) Son lieu de fabrication ;
- 9° Pour un placebo :
  - a) Sa forme pharmaceutique ;
  - b) Son lieu de fabrication.

#### **Article R1123-30**

Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28 :

- 1° Les résultats des essais réalisés in vitro et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;
- 2° Un résumé du protocole de la recherche ;
- 3° Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;
- 4° Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

#### **Article R1123-31**

Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentés.

#### **Article R1123-32**

La lettre d'intention prévue à l'article R. 1123-28 est adressée, selon le cas, au ministre chargé de la santé ou au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception.  
S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministère de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

#### **Article R1123-33**

Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus fait l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre chargé de la santé ou au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans la forme prévue à l'article R. 1123-32.

### **Section 4 : Recherches à caractère militaire**

## **Article R1123-34**

Lorsque le ministre de la défense estime qu'une recherche présente un caractère militaire, l'investigateur saisit un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont les membres titulaires et suppléants sont habilités par le ministre de la défense dans les conditions fixées par le décret pris pour l'application de l'article 413-9 du code pénal.

## **(Partie Réglementaire - Décrets en Conseil d'Etat)**

### **Section 1 : Champ d'application et définitions**

#### **Article R665-1**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Les dispositions du présent titre sont applicables aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3.

Ces dispositifs sont destinés à être utilisés à des fins :

- 1° De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;
- 2° De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
- 3° D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
- 4° De maîtrise de la conception.

#### **Article R665-2**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Pour l'application des dispositions du présent titre, les accessoires des dispositifs médicaux sont traités comme des dispositifs à part entière. Les accessoires des dispositifs implantables actifs sont traités comme des dispositifs implantables actifs.

Constitue un accessoire tout article qui est destiné principalement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif médical afin de permettre l'utilisation de ce dispositif, conformément aux intentions de son fabricant.

#### **Article R665-3**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2, art. 5 Journal Officiel du 6 février 2004)*

*(Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 art. 2 I Journal Officiel du 15 mai 2004)*

Les dispositifs médicaux destinés à l'administration d'un médicament sont régis par les dispositions du présent titre, sans préjudice de l'application des dispositions du livre V en ce qui concerne le médicament.

Toutefois, lorsqu'un dispositif forme avec un médicament un produit intégré exclusivement destiné à être utilisé dans l'association donnée et non réutilisable, ce produit est régi par les dispositions du livre V.

Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article L. 5111-1, ce qui comprend les médicaments dérivés du sang, et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, ce dispositif est régi par les dispositions du présent titre.

Lorsqu'un dispositif médical forme un ensemble indissociable avec un dispositif qui, s'il est utilisé séparément, est susceptible d'être considéré comme un dispositif médical de diagnostic in vitro au sens de l'article L. 5221-1 et dont l'action est accessoire à celle du dispositif médical, celui-ci est régi par les dispositions du présent titre, sans préjudice de l'application des dispositions du titre II en ce qui concerne le dispositif médical de diagnostic in vitro.

#### **Article R665-4**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

*(Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 art. 2 II Journal Officiel du 15 mai 2004)*

Ne sont pas régis par les dispositions du présent titre :

- 1° Les dispositifs destinés au diagnostic in vitro, à savoir les dispositifs consistant en un réactif, produit réactif, ensemble, instrument, appareil ou système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain dans le but de fournir une information concernant des états physiologiques ou des états de santé ou de maladie ou d'anomalie congénitale ;
- 2° Les médicaments au sens de l'article L. 5111-1 ;
- 3° Les produits cosmétiques au sens de l'article L. 658-1 ;
- 4° Le sang humain, les produits sanguins, les cellules sanguines d'origine humaine ou les dispositifs qui contiennent au moment de leur mise sur le marché des produits sanguins labiles ou des cellules d'origine humaine ;
- 5° Les organes, tissus ou cellules d'origine humaine ou les produits qui incorporent des tissus ou cellules d'origine humaine ou qui en sont dérivés ;
- 6° Les organes, tissus ou cellules d'origine animale, sauf si, pour la fabrication d'un dispositif, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables dérivés de tissus d'origine animale ;
- 7° Les équipements qui, eu égard à leur destination principale, doivent être regardés comme des équipements de protection individuelle au sens de l'article R. 233-83-3 du code du travail.

#### **Article R665-5**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002 art. 1 I Journal Officiel du 3 octobre 2002)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Pour l'application des dispositions du présent titre :

- 1° On entend par " destination " l'utilisation à laquelle un dispositif médical est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction ou les matériels promotionnels ;

2° On entend par " mise sur le marché " :

a) La mise en vente, la vente, la mise à disposition à titre onéreux ou gratuit, la cession à quelque titre que ce soit, d'un dispositif médical autre qu'un dispositif devant faire l'objet d'investigations cliniques, qu'il soit neuf ou remis à neuf ;

b) L'importation sur le territoire douanier d'un tel dispositif, dès lors qu'il n'a pas le statut de marchandise communautaire ;

3° On entend par " fabricant " la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une autre personne ;

4° On entend par "mandataire" toute personne physique ou morale établie dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités administratives compétentes en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que le présent livre impose à ce dernier ;

5° On entend par "distributeur" toute personne physique ou morale se livrant au stockage de dispositifs médicaux et à leur distribution ou à leur exportation, à l'exclusion de la vente au public ;

6° On entend par "mise en service" la mise à disposition de l'utilisateur final d'un dispositif médical prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire, conformément à sa destination.

Les obligations qui s'imposent au fabricant en vertu du présent titre s'imposent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf ou étiquette des dispositifs médicaux, ou assigne à des produits préfabriqués la destination de dispositifs médicaux, en vue de les mettre sur le marché en son nom propre. Elles ne s'appliquent pas à la personne qui, sans être fabricant au sens du 3° ci-dessus, assemble ou adapte pour un patient déterminé, conformément à leur destination, des dispositifs déjà mis sur le marché

## **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

### **(Partie Réglementaire - Décrets en Conseil d'Etat)**

#### **Section 3 : Conditions générales de mise sur le marché et de mise en service des dispositifs médicaux**

##### **Article R665-7**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Tout dispositif médical mis sur le marché ou mis en service en France doit être conforme à celles des exigences essentielles mentionnées à l'article R. 665-12 qui lui sont applicables compte tenu de sa destination.

Cette conformité doit avoir été évaluée et certifiée soit en France, soit dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, selon les procédures prévues par la section 5 du présent chapitre ou par les dispositions transposant, dans le droit interne de l'Etat où elles ont été accomplies, les dispositions des directives 90/385/CEE du 20 juin 1990 et 93/42/CEE du 14 juin 1993 du Conseil des Communautés européennes.

### **Article R665-8**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Tout dispositif médical mis sur le marché ou mis en service en France doit être revêtu du marquage CE attestant qu'il remplit les conditions énoncées par l'article R. 665-7. Toutefois, le marquage CE n'est pas requis pour les dispositifs sur mesure définis à l'article R. 665-24 et pour les dispositifs devant faire l'objet d'investigations cliniques mentionnés à l'article R. 665-25.

### **Article R665-8-1**

*(Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002 art. 1 II Journal Officiel du 3 octobre 2002)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Les dispositifs médicaux devant faire l'objet de la communication prévue à l'article L. 5211-4 sont les dispositifs médicaux des classes II b et III résultant des règles de classification prévues à l'annexe IX du présent titre, ainsi que les dispositifs médicaux implantables actifs. La communication mentionnée au premier alinéa est effectuée auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lors de la mise en service sur le territoire national, par les fabricants, mandataires ou distributeurs qui délivrent directement les dispositifs médicaux à l'utilisateur final. Elle comporte :

- a) La dénomination commerciale du dispositif médical ;
- b) Les nom et adresse de la personne procédant à la communication ;
- c) Un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instructions du dispositif médical mentionnés à l'annexe I du présent titre.

Pour les dispositifs médicaux dans la fabrication desquels intervient un produit d'origine animale, la communication le précise, ainsi que l'espèce d'origine.

### **Article R665-9**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

La présentation, notamment lors de foires, d'expositions ou de démonstrations, de dispositifs médicaux qui ne sont pas conformes aux dispositions du présent titre est autorisée à la condition qu'un panneau visible indique clairement que ces dispositifs ne pourront être mis sur le marché ni mis en service avant leur mise en conformité.

### **Article R665-10**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 99-145 du 4 mars 1999 art. 1 1° Journal Officiel du 5 mars 1999)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Sur demande dûment justifiée, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut autoriser à titre dérogatoire la mise sur le marché et la mise en service de dispositifs déterminés n'ayant pas fait l'objet des procédures de certification de conformité mentionnées à l'article R. 665-14 et dont l'utilisation est dans l'intérêt de la protection de la santé.

**Article R665-11**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Lors de la remise d'un dispositif médical à l'utilisateur final, les indications fournies à l'utilisateur et au patient doivent être rédigées en français.

ANNEXE VII :  
LOI N° 2004-806 DU 9 AOUT 2004  
RELATIVE A LA POLITIQUE DE SANTE

## **LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1)**

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

### **Chapitre II**

Recherches biomédicales

#### **Article 88**

Le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - Les articles L. 1121-7 et L. 1121-8 deviennent les articles L. 1121-10 et L. 1121-11.

II. - L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-1. - Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale.

« Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :

« 1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

« 2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

« La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

« La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

« Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur. »

III. - L'article L. 1121-2 est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« - si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

« L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

« La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »

IV. - L'article L. 1121-3 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : « effectuées que », sont insérés les mots : « si elles sont réalisées dans les conditions suivantes : » ;

2° Il est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« Par dérogation au deuxième alinéa, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

« Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1.

« Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. »

V. - L'article L. 1121-4 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-4. - La recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.

« La demande d'avis au comité et la demande d'autorisation à l'autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur. »

VI. - L'article L. 1121-5 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-5. - Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

« - soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

« - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VII. - L'article L. 1121-6 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-6. - Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que 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 se trouvant dans la même situation juridique ou administrative à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VIII. - L'article L. 1121-7 est ainsi rétabli :

« Art. L. 1121-7. - Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures 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 mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

IX. - L'article L. 1121-8 est ainsi rétabli :

« Art. L. 1121-8. - 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. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

X. - L'article L. 1121-9 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-9. - Si une personne susceptible de prêter son concours à une recherche biomédicale relève de plusieurs catégories mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, lui sont applicables celles de ces dispositions qui assurent à ses intérêts la protection la plus favorable. »

XI. - 1. Les deux premiers alinéas de l'article L. 1121-10 sont ainsi rédigés :

« Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

« Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. »

2. Le même article est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

« La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche biomédicale, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci.

« Pour l'application du présent article, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. »

XII. - L'article L. 1121-11 est ainsi modifié :

1° Les mots : « et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct » sont supprimés ;

2° Il est complété par les mots et une phrase ainsi rédigée : « et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé » ;

3° Il est complété par cinq alinéas ainsi rédigés :

« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche.

« Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable.

« Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies. »

XIII. - Il est complété par deux articles L. 1121-12 et L. 1121-13 ainsi rédigés :

« Art. L. 1121-12. - Pour chaque recherche biomédicale, le dossier soumis au comité de protection des personnes et à l'autorité compétente détermine s'il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et fixe, le cas échéant, une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

« Art. L. 1121-13. - Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

« Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l'Etat dans la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

« Cette autorisation, à l'exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l'article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments

expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5. »

XIV. - Il est complété par un article L. 1121-14 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-14. - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

« Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente.

« Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches. »

XV. - Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-15. - L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

« Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

« A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente fournit les éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales, après en avoir préalablement informé le promoteur qui peut s'y opposer pour des

motifs légitimes. Toutefois, l'autorité compétente n'est pas tenue de donner suite aux demandes abusives, en particulier par leur nombre, leur caractère répétitif ou systématique. »

XVI. - Il est complété par un article L. 1121-16 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-16. - En vue de l'application des dispositions du premier alinéa de l'article L. 1121-11 et de l'article L. 1121-12 et pour les recherches biomédicales portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

« Toutefois, le comité de protection des personnes peut décider dans d'autres cas, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche biomédicale, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans ce fichier. »

XVII. - Il est complété par un article L. 1121-17 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-17. - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

« 1° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-10 ;

« 2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1121-13 ;

« 3° Les conditions d'établissement et de publication des répertoires prévus à l'article L. 1121-15. »

## **Article 89**

I. - L'intitulé du chapitre II du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Information de la personne qui se prête à une recherche

biomédicale et recueil de son consentement ».

II. - L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

« Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment : » ;

2° Les deuxième et troisième alinéas sont ainsi rédigés :

« 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; »

3° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

« 3° Les éventuelles alternatives médicales ;

« 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ; »

4° Le quatrième alinéa est ainsi rédigé :

« 5° L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient ; »

5° Le cinquième alinéa est ainsi rédigé :

« 6° Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121-16. » ;

6° Le sixième alinéa est complété par les mots : « ni aucun préjudice de ce fait » ;

7° Dans le septième alinéa, les mots : « au premier alinéa de l'article L. 1123-6 » sont remplacés par les mots : « à l'article L. 1123-6 » ;

8° La deuxième phrase du neuvième alinéa est ainsi rédigée :  
« A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. » ;

9° Les deux derniers alinéas sont supprimés.

III. - Sont insérés, après l'article L. 1122-1 du même code, deux articles L. 1122-1-1 et L. 1122-1-2 ainsi rédigés :

« Art. L. 1122-1-1. - Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1.

« Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

« Art. L. 1122-1-2. - En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L.

1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Il peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche. »

IV. - L'article L. 1122-2 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1122-2. - I. - Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

« Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

« II. - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

« - la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;

« - la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;

« - l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

« Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne majeure sous curatelle, le consentement est donné par l'intéressé assisté par son curateur. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale satisfaisant aux conditions édictées par l'article L. 1121-8 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. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

« III. - Le consentement prévu au septième alinéa du II est donné dans les formes de l'article

L. 1122-1-1. Les autorisations prévues aux premier, cinquième, septième et huitième alinéas dudit II sont données par écrit. »

## **Article 90**

I. - L'intitulé du chapitre III du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Comités de protection des personnes et autorité compétente ».

II. - L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :

1° Les deux premiers alinéas sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

« Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région. » ;

2° Le quatrième alinéa est supprimé.

III. - 1. Le premier alinéa de l'article L. 1123-2 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1. »

2. Le deuxième alinéa du même article est supprimé.

IV. - A l'article L. 1123-3 du même code, il est inséré, après le premier alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

« Les membres du comité adressent au représentant de l'Etat dans la région, à l'occasion de leur nomination, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les promoteurs et les investigateurs de recherches. Cette déclaration est rendue publique et

actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. »

V. - L'article L. 1123-6 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par deux alinéas ainsi rédigés :

« Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

« Toutefois, en cas d'avis défavorable du comité, le promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre comité désigné par le ministre, dans des conditions définies par voie réglementaire. » ;

2° Le deuxième alinéa est supprimé.

VI. - L'article L. 1123-7 du même code est ainsi modifié :

1° Son premier alinéa est remplacé par douze alinéas ainsi rédigés :

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

« - la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

« - l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

« - la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;

« - la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;

« - la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

« - l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;

« - la qualification du ou des investigateurs ;

« - les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;

« - les modalités de recrutement des participants.

« Dans le protocole de recherche soumis à l'avis du comité de protection des personnes et à l'autorisation de l'autorité compétente, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

« Le comité s'assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites. L'autorité compétente est informée des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande du comité de protection des personnes. » ;

2° Il est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

« Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.

« En cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée. »

VII. - L'article L. 1123-8 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-8. - Nul ne peut mettre en œuvre une recherche biomédicale sans autorisation de l'autorité compétente délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire.

« Si, dans les délais prévus par voie réglementaire, l'autorité compétente informe le promoteur par lettre motivée qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche, le promoteur peut modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'autorité compétente. Cette procédure ne peut être appliquée qu'une seule fois à chaque projet de recherche. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée.

« Le comité de protection des personnes est informé des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande de l'autorité compétente. »

VIII. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code deviennent les articles L. 1123-13 et L. 1123-14.

IX. - L'article L. 1123-9 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-9. - Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire. »

X. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code sont ainsi rétablis :

« Art. L. 1123-10. - Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 ainsi qu'au comité de protection des

personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

« Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

« Art. L. 1123-11. - L'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

« En cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

« Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'autorité compétente ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

« Le promoteur avise l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 et le comité de protection des personnes compétent que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé. »

XI. - Il est inséré, dans le même code, un article L. 1123-12 ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-12. - L'autorité compétente est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les recherches portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, et le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

« Lorsqu'une collection d'échantillons biologiques humains est constituée pour les seuls besoins d'une recherche biomédicale, elle est déclarée à l'autorité compétente pour cette recherche. »

XII. - L'article L. 1123-14 est ainsi modifié :

1° Au deuxième alinéa, les mots : « consultatifs » et « dans la recherche biomédicale » sont supprimés et les mots : « l'investigateur » sont remplacés par les mots : « le promoteur » ;

2° Le troisième alinéa est ainsi rédigé :

« 2° La durée des agréments des comités de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1 ; »

3° Au quatrième alinéa, le mot : « administrative » est supprimé, les mots : « lettre d'intention » sont remplacés par les mots : « demande d'autorisation » et la référence : « L. 1123-8 » est remplacée par la référence : « L. 1121-4 » ;

4° Dans le dernier alinéa, les mots : « consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale » sont remplacés par les mots : « de protection des personnes » ;

5° Il est complété par les 5° à 12° ainsi rédigés :

« 5° Les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification de la recherche prévue par l'article L. 1123-9 ;

« 6° Le délai dans lequel le promoteur fait part de ses observations à l'autorité compétente dans le cas prévu au deuxième alinéa de l'article L. 1123-11 ;

« 7° La nature et le caractère de gravité des événements et des effets indésirables qui sont notifiés selon les dispositions de l'article L. 1123-10 ainsi que les modalités de cette notification ;

« 8° Les modalités selon lesquelles le promoteur informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de l'arrêt de la recherche ;

« 9° Les modalités d'évaluation prévues sur la base du référentiel d'évaluation des comités de protection des personnes élaboré par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et publié par arrêté du ministre chargé de la santé ;

« 10° Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente procède à l'information des autorités compétentes des autres États membres, de la Commission européenne et de l'Agence européenne du médicament, ainsi que le contenu des informations transmises ;

« 11° Les délais dans lesquels le comité rend l'avis mentionné à l'article L. 1123-7 et l'autorité compétente délivre l'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ;

« 12° Les modalités particulières applicables aux recherches biomédicales dont le promoteur est un organisme public de recherche, une université, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant au service public hospitalier ou un établissement public portant sur :

« - des médicaments bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'autorisation temporaire d'utilisation prévue au a de l'article L. 5121-12 ;

« - des produits mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale ayant reçu le certificat mentionné à l'article L. 5211-3 ;

« - des dispositifs médicaux ne disposant pas de ce certificat et autorisés à titre dérogatoire par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

## RESUME

**Titre :** Etude du consentement en recherche clinique pédiatrique.

**Objectifs:** Etudier la compréhension par les familles (parents, enfants) de l'information reçue lors du recueil du consentement dans un essai clinique ainsi que les motivations de leur décision.

**Patients et méthode :** Ont été inclus dans trois études différentes tous les parents et les enfants ayant eu dans les centres participants une proposition d'inclusion dans le cadre d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital (cancer, VIH). Les parents et les enfants étaient vus en entretien semi directif.

**Résultats:** La majorité des parents pensaient que les informations étaient adaptées. Certains ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche. Les parents comprenaient bien la liberté d'arrêter et le volontariat, moins bien le but et le déroulement du protocole, l'alternative et la randomisation. La compréhension des enfants était très dépendante de l'âge. Les enfants exprimaient leur souhait d'être informés sur le protocole, sans être impliqués directement dans la décision.

**Conclusion:** Les parents et les enfants étaient satisfaits de la manière dont les informations leur avaient été données, leur compréhension n'était pas uniforme. L'identification de facteurs qui influencent la compréhension et la décision des parents peut être importante pour développer des stratégies qui cherchent à optimiser la manière dont le consentement est recherché.

**Mots clés :** essais cliniques, enfants, oncologie, consentement éclairé

## ABSTRACT

**Title :** Informed consent in pediatric clinical research

**Objective :** To describe informed consent in paediatric settings, to study family (parents and children) understanding, and to identify parents' decision making process.

**Methods :** Parents who were eligible for clinical trials were the participants. The study used semi-structured interviews.

**Results:** Majority of parents felt the level of information was satisfactory. Some parents did not remember that they had sign up for a research protocol. Parents understood better the right of withdraw, voluntariness, than the aims and the procedure of the study, the possibility of alternative treatments and the randomization. Children's understanding was significantly correlated with child's age. Children would like to be informed about the protocol but didn't want to take the decision.

**Conclusions:** We have shown that informations about clinical trials are not uniformly understood by parents and children. Identification of factors that influence parents' understanding and decisions to allow their child to participate will be important by way of developing strategies to improve the manner in which study information is disclosed and to ensure that parents are truly informed.

**Key words:** clinical trial, children, oncology, informed consent