

membre



www.cerped.fr

**Consentement éclairé, compréhension parentale et raisons pour participer à un essai clinique randomisé: 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 2*, 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, compréhension parentale et raisons pour participer à un essai clinique randomisé: 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

**Title : Informed consent, parental understanding, and reasons for participating in a randomised controlled study: prospective study in pediatric leukemia**

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 de l'enfant). 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 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.

**Conclusion:** les parents 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 :** essai clinique, enfants, oncologie, consentement éclairé

## Abstract

**Context:** most children diagnosed as having leukemia become research subjects in randomized clinical trials (RCTs), but little is known about how information is understood by parents.

**Objective :** to address the need to describe informed consent in pediatric settings, to study parent understanding in childhood leukemia RCTs and to identify parents' decision making process.

**Methods :** parents of 43 children with newly diagnosed leukemia who were eligible for clinical trials were the participants. The study used semi-structured interviews, 1 month and 6 months after the consent discussion. The interviews included quantitative and qualitative questions understanding, barriers to understanding and factors in decision-making, as well as a mixture of open-ended questions. The information obtained was coded and analyzed.

**Results:** Thirty-five parents (81%) felt the level of information given was satisfactory. Eight parents (19%) did not remember that they had sign up for a research protocol. Sixteen parents (39%) didn't understand randomization. There were neither aim nor benefit for half of parents. One third of parents knew the possibility of alternative treatments. Twenty two parents (52%) declared that they made their decision without choice, thirty-eight parents (90%) for trust in clinician, 14 (33%) for participate in clinical research.

**Conclusions:** We have shown that informations of clinical trials are not uniformly understood by parents. 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

## **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, est 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 phase 3 randomisé. 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) qui ont l'habitude de prendre en charge les enfants atteints de leucémies aiguës. 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. 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 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. Nous ne rencontrons ni les parents dont l'enfant était décédé, ni ceux qui refusaient notre entretien. 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.

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 rappelions aux parents les objectifs de notre recherche, que nous ne faisons pas partie de l'équipe médicale et que notre étude se réalisait sur deux centres. Les parents étaient vus en entretien semi directif 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 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 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)
- 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 des entretiens a été fait par plusieurs personnes, deux psychologues et un médecin. 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 ont été rencontrées et 14 pères (dans 8 cas, les deux parents étaient présents pour l'entretien). Pour les deuxièmes entretiens, 29 mères ont été rencontrées et 10 pères (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). Les parents étaient 37 femmes et 14 hommes. 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 connaissons la profession de 47 d'entre eux : vingt parents (43%) avaient un niveau socioprofessionnel élevé (cadre, chef d'entreprise, fonctions intellectuelles supérieures), 18 (38%) intermédiaire (employés, ouvriers) et 9 sans profession (19%).

### **Caractéristiques des entretiens**

Nous avons réalisé 43 premiers entretiens pour lesquels nous n'avons eu aucun refus. Pour les seconds entretiens, nous en avons réalisés 32 : nous avons eu 6 refus et 5 perdus de vue (prise en charge en province). 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, et 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 utile. Trente et un parents (72%) avaient relu la notice d'information, 1 parent disait que cela lui avait semblé inutile, et onze parents (26%) ne s'en souvenaient plus.

-Tous les parents se sont déclarés 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%) signalaient 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.

La majorité des parents (n=36, 92%) étaient favorables à la recherche biomédicale mais disaient ne pas connaître la législation sur les essais cliniques.

### **Compréhension des parents :**

Huit parents (19%) ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche.

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 l'expliquer. Le **tableau 1** décrit des exemples d'expressions des parents à propos de la randomisation.

Lorsqu'on posait la question « y-a-t-il des éléments du protocole que vous pensez n'avoir pas compris lors du recueil de consentement ? », 18 parents (49%) ont répondu « non » et 19 (51%) ont répondu « oui » sans détailler leur réponse.

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

Les parents qui avaient compris que leur enfant était inclus dans un protocole de recherche, ceux qui avaient compris ce que signifiait la randomisation et enfin ceux qui avaient l'impression d'avoir pris eux-mêmes 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  $70,4 \pm 2,00$  ( $p < 0,0001$ ) ;  $52,9 \pm 3,12$  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 et le stress.

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 cela avait été difficile pour eux, 24 parents (57%) que cela avait été une décision logique, rationnelle.

A la question « Pouvez-vous m'expliquer comment vous avez pris votre décision ? », 22 parents (52%) ont répondu qu'ils n'avaient pas eu le choix. A la question « quel ont été les éléments principaux de votre décision ? », les réponses les plus souvent citées étaient la confiance (n=29, 67%), le bénéfice pour d'autres enfants (n=16, 37%), l'accès au meilleur traitement possible (n=13, 30%). Pour les autres, c'était : l'accès au seul traitement indiqué pour l'enfant (n=8, 18%), des bénéfices supérieurs aux risques (n=8, 18%), la minimisation du protocole en regard de la maladie (n=4, 9%) et la possibilité de tout arrêter (n= 3, 7%).

Pour la majorité des parents (n=30 ; 71%), c'étaient eux qui avaient pris la décision seuls, 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 parents attendaient du médecin sa qualité d'information et de communication (n=21, 49%), 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, 3 également sur le protocole (7%). Ils l'avaient été par le médecin seulement (n=7 ; 21%), le médecin et leurs parents (n=19 ; 56%) et par leurs parents seulement (n=8 ; 23%).

Aucun enfant n'avait participé à la décision finale. Pour 14 parents l'enfant pourrait prendre la décision à partir de l'âge de 13 ans et pour 10 parents la décision leur reviendra toujours quelque soit l'âge de l'enfant.

### **Proposition des parents :**

Lorsque nous posions 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**

La majorité des parents était satisfaite de la manière dont les informations leur avaient été données, toutefois la moitié d'entre eux avaient éprouvé le besoin de rechercher des informations complémentaires sur la maladie elle-même, non pas sur le protocole. 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.

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 : ainsi les parents avaient dans leur majorité, bien compris le bénéfice pour les autres enfants, le volontariat, la durée de participation, la liberté 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 pour leur enfant. La moitié des parents ne voyaient aucun but ni bénéfice pour leur enfant à participer à cet essai clinique. Quant à la notion d'alternative, elle était connue d'un tiers des parents. MJ Kupst (9) a retrouvé comme nous la discordance entre la satisfaction apparente des parents concernant le processus de consentement et la mauvaise

compréhension de certains items notamment du principe de recherche (50% avaient compris) et de la randomisation (5/13 avaient compris).

Lorsque au moins un « bras » du protocole est expérimental, la randomisation implique un changement profond par rapport à la prise en charge habituelle où le médecin choisit le « meilleur » traitement pour enfant en fonction des données actuelles de la science. Là, il ne sait pas si le « bras » expérimental est plus ou moins efficace que le traitement standard. Dans notre étude, la compréhension de la notion de randomisation était prédictive d'une meilleure compréhension des autres items. Kodish (11) 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 (12) 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. Il existe très peu d'études en pédiatrie sur l'évolution de la compréhension de la randomisation des parents dans le temps. RN Greenley (13) a montré que la majorité des parents avaient une stabilité dans leur compréhension de la randomisation aux deux entretiens réalisés (J2 et M6). 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 (10, 14, 15, 16, 17). Par exemple, dans deux études (10, 15), les médecins investigateurs trouvaient 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.



Une étude faite par CM Simon et al (14) 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. Dans une étude prospective portant sur la communication avec le médecin (17), les auteurs ont montré que le faible statut socioéconomique des parents était un facteur prédictif négatif pour la communication avec le médecin, leur compréhension et le sentiment de contrôle de la décision des parents.

Nous avons mis en évidence que la moitié des parents estimait que leur relation avec le médecin intervenait dans la décision, que la moitié d'entre eux avaient dit qu'ils n'avaient pas eu le choix, mais que la grande majorité avaient eu le sentiment de contrôler leur décision. Ce paradoxe est assez bien illustré dans une remarque d'une mère : « *D'une certaine façon on subit... mais pas de façon désagréable* ». Comme nous pouvons le voir grâce aux réponses des parents, ils attendent du médecin une qualité de communication avec la notion très importante de transparence de l'information et sont souvent satisfaits du processus de consentement avec une bonne « alliance thérapeutique ».

Nous pouvons voir également que le bénéfice de ce traitement pour d'autres enfants tient une part non négligeable dans la décision des parents. Les parents décident en fonction de ce qu'ils ont compris, c'est-à-dire le bénéfice pour les autres, l'altérité en faisant confiance au système médical. Dans une étude menée en Angleterre (18), 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 qui témoignaient de leur expérience (19), les raisons pour lesquelles ils avaient accepté étaient majoritairement soit de disposer du meilleur traitement possible (23%) soit d'aider les autres enfants (23%).

### **-Propositions pour l'avenir**

Si une minorité de parents 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 « therapeutic misconception » a été retrouvée dans la recherche clinique tant chez l'adulte (20, 21) que chez l'enfant (11). Dans ces essais cliniques randomisés, les parents peuvent espérer que leur enfant soit randomisé pour avoir le meilleur traitement.

Angiolillo et al (22), dans le cadre du traitement de la leucémie aiguë, propose une approche par étapes du processus de consentement qui pourrait aider les médecins à obtenir un meilleur consentement éclairé. Le pourcentage de parents qui avaient mieux compris les informations et notamment la randomisation, était plus important dans le groupe « staged » (consentement avant le début du traitement et avant la randomisation). Il insiste 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 et le bien-être 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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
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.

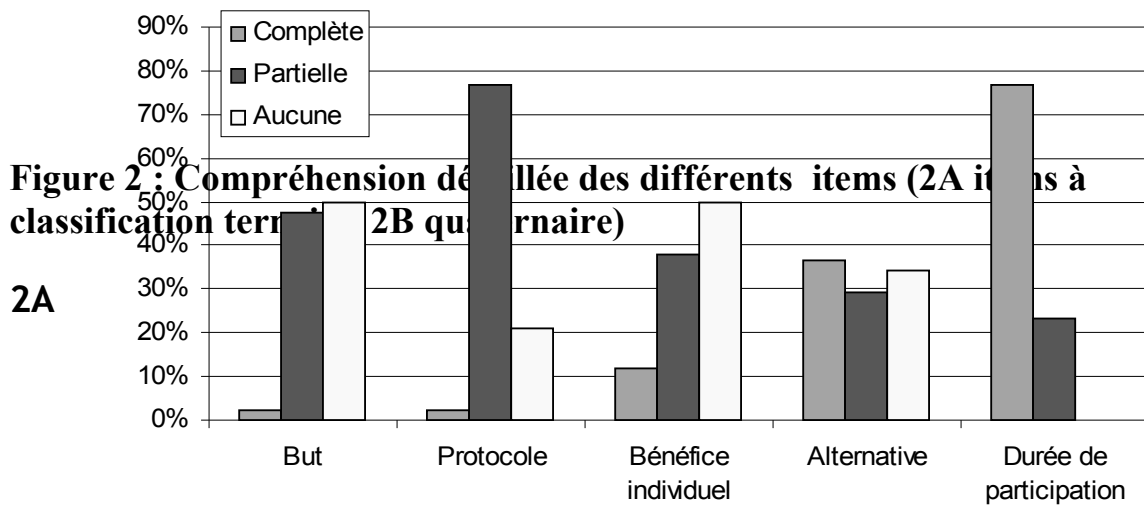
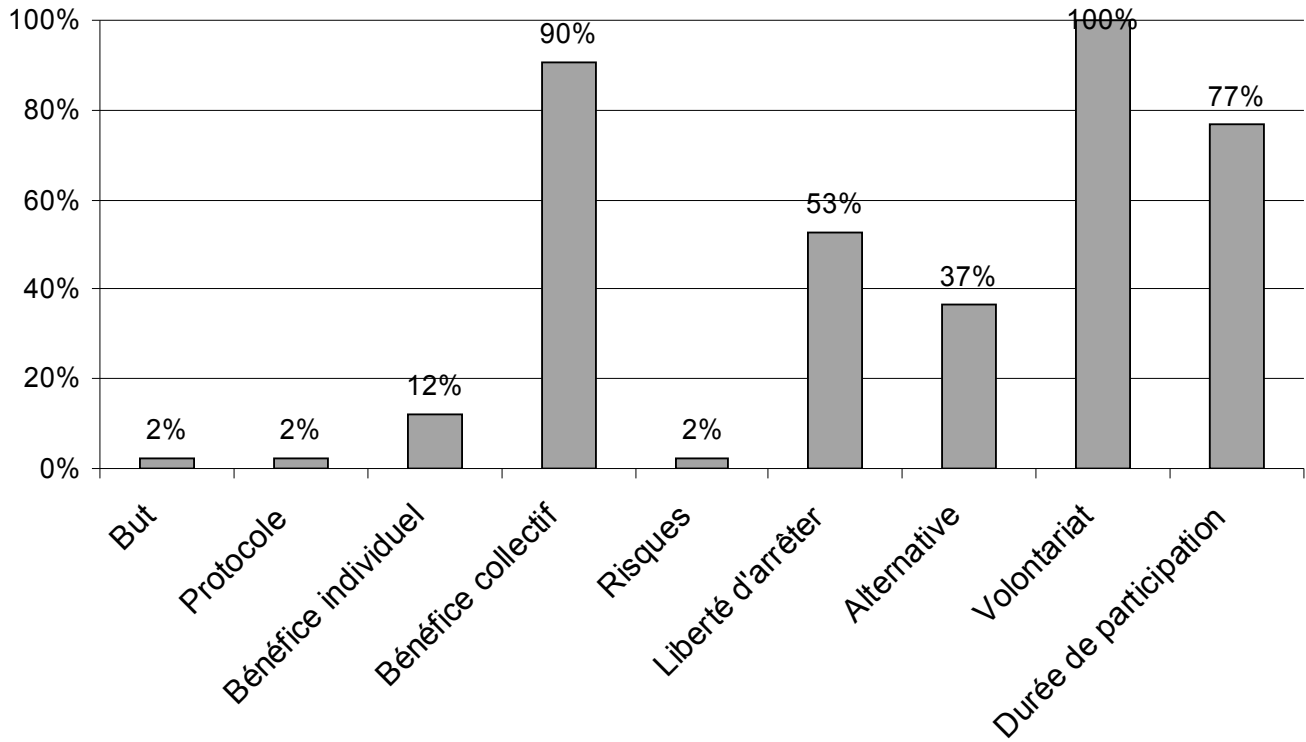
**Tableau 1: Exemples d'expressions des parents pour décrire la randomisation**

|   |
|---|
| <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. »<br/>« 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»<br/>« 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. »<br/>« 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. »<br/>« 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. »<br/>« C'est vrai que ça m'a fait sourire, je me suis dit c'est pas un loto quand même ! »<br/>« C'est au petit bonheur la chance. »<br/>« 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. »<br/>« 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**

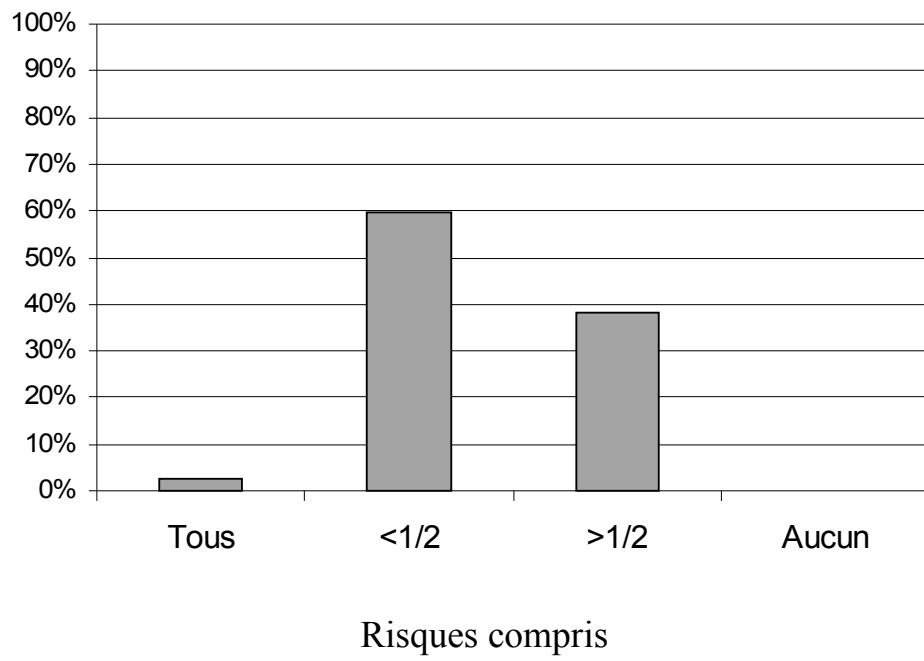
|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Parent 1</b>  | "Donner l'information en deux temps (maladie puis protocole) avec 2-3 jours entre les deux pour pouvoir assimiler."  |
| <b>Parent 2</b>  | "Faire un consentement en deux temps : un pour le protocole général avant le début du traitement 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.<br>Encourager les parents à contacter leur médecin traitant pour éventuellement lui demander un avis<br>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**





**2B**



## TROISIEME PARTIE

### LA DISCUSSION

#### I. Le principe de précaution

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 éclairé est-il vraiment éclairé ?**

### **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 bénéfique/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> |

**"Therapeutic misestimation" (mauvaise estimation thérapeutique)**

- études avec très peu de bénéfices attendus
- espoir important dans le traitement

- informations précises sur la probabilité bénéfice/risques, si possible

- distinction claire entre l'incertitude par manque de résultats et celle associée aux incertitudes scientifiques

- comparaison bénéfices et risques des autres options thérapeutiques

- vérifier la compréhension du patient pour les risques et les bénéfices

- quand la mauvaise estimation est peu importante ou n'est pas le facteur principal de décision

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, quelque 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'anxiété 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 d'avantage 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 à 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, 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 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 d'avantage sur la maladie, aider à la connaissance médicale, recevoir le traitement le plus récent.

### **III.3. La balance bénéfique/risques**

On peut s'interroger sur la place qu'occupe la balance bénéfique/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 bénéfique/risques ? Dans une étude de Tait (71), les facteurs qui influençaient positivement la perception de la balance bénéfique/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 çà 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 çà 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 ci-dessous.

|            |  |
|------------|--|
| Age enfant | Développement des fonctions cognitives |
|------------|--|

|  |   |
|--|---|
| <p>2 à 6 ans<br/>stade « pré<br/>opérationnel »</p>        | <p>Les enfants comprennent les informations uniquement si elles leur sont appliquées (égocentrisme) 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.</p>  |
| <p>7 à 12 ans<br/>stade « d'opérations<br/>concrètes »</p> | <p>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.</p> |
| <p>13 ans<br/>stade « d'opération<br/>formelles »</p>      | <p>Ils ont la capacité de transformer un problème et d'évaluer les possibilités, pèsent la balance bénéfice/risques. Ils comprennent le bénéfice collectif.</p>   |

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 d'avantage 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 préférait 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). R.J. Levine (85) et J.J. 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 souhaitent 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 européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique ; <http://eur-lex.europa.eu/JOHtml>
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, 714 p
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'Éthique 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'Éthique 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 Brunschot 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>