



HAL
open science

Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales : quelles réponses du droit européen ?

Eloïse Gennet, Reto Kressig

► To cite this version:

Eloïse Gennet, Reto Kressig. Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales : quelles réponses du droit européen ?. *Journal International de Bioéthique*, 2016, 27 (3), pp.117-144. halshs-01442628

HAL Id: halshs-01442628

<https://shs.hal.science/halshs-01442628v1>

Submitted on 8 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales : quelles réponses du droit européen ?

Éloïse GENNET, Doctorante en cotutelle de thèse, Centre d'Etudes et de Recherches Internationales et Communautaires, Faculté de droit et de sciences politiques, Aix Marseille Université ; Institut für Bio- und Medizinethik, Medizinische Fakultät, Universität Basel.

Prof. Dr. med. Reto W. KRESSIG, Extraordinarius für Geriatrie, Universität Basel, Chefarzt und Bereichsleiter Universitäre Altersmedizin, Felix Platter Spital, Universitäre Altersmedizin und Rehabilitation.

Abstract

As the main medications consumers, elderly persons are estimated to represent up to 30% of the European population in 2050. Paradoxically there is a considerable lack of information about drug prescription in older persons, which is compromising the quality of treatments, and leaving to physicians the considerable responsibility of improvised prescriptions, which are potentially either dangerous or ineffective. In fact, the geriatric population is either excluded from clinical trials or represented by relatively healthy elderly persons who do not accurately represent real world patients. Despite repeated demonstrations of the need to include frail elderly persons in clinical trials in the medical literature, European law only offers disappointing responses to the problem. The frequent decline in older persons' cognitive capacities makes the task even more difficult (cognitive frailty, early dementia like Alzheimer's disease or psychiatric disorders). Many older persons have reduced decision making capacity without benefiting from legal protection yet. Surprisingly, ethics guidelines as well as European law are not very sensitive to the phases before legal incompetence, and do not consider alternative ways to obtain informed consent as suggested in medical and ethical literature. Although these questions fall under national competencies, the issue is common to Europe and solutions will necessarily have to go beyond state borders. Involving the European legislator is essential in order to at least act as an incentive for a better inclusion of frail elderly persons in biomedical research, and for a better promotion of their autonomy.

1 Introduction

Les recherches biomédicales permettent d'améliorer les traitements, de réagir aux nouvelles maladies¹, et de s'adapter aux évolutions globales de la société, tel le vieillissement de la population. Car en effet, les personnes âgées sont estimées représenter 30% de la population

¹ Elles permettent de « comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques ». Association Médicale Mondiale (AMM), Déclaration d'Helsinki - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18ème Assemblée générale à Helsinki (Finlande), en juin 1964 et telle qu'amendée lors de l'Assemblée général à Fortaleza (Brésil), en Octobre 2013, § 6.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

européenne d'ici 2050², alors qu'elles sont les principales consommatrices de médicaments³. Par personnes âgées, on entend habituellement les personnes de plus de 65 ans⁴, sachant que le critère de l'âge a pu montrer ses limites. Pour le thème des essais cliniques, c'est plutôt la prise en compte de leur vulnérabilité qui va conditionner leur statut juridique. Et pourtant, le droit européen⁵ relatif à la recherche biomédicale ne donne pas de définition de la vulnérabilité ni de la personne vulnérable, mais liste seulement les personnes considérées comme vulnérables⁶. De manière générale, une personne est vulnérable lorsqu'elle est en état de faiblesse et qu'elle est exposée à des risques accrus de souffrances⁷. En matière d'essais cliniques, nous classerons la vulnérabilité en deux types principaux : la vulnérabilité physique et mentale et la vulnérabilité décisionnelle⁸. La première désigne une vulnérabilité aux effets secondaires ou indésirables des essais cliniques, une vulnérabilité qui est donc liée à la condition ou à l'état de santé du participant (enfants, femmes enceintes, personnes âgées fragiles, malades...). Le second type de vulnérabilité, la vulnérabilité décisionnelle, vise le risque d'exploitation, le risque pour les participants de donner leur consentement sous une influence induite. Si cette vulnérabilité décisionnelle peut être d'origine relationnelle⁹ et circonstancielle¹⁰, nous nous focaliserons ici sur son origine cognitive : les mineurs, les adultes incapables, mais surtout les personnes âgées atteintes de maladies psychiatriques, troubles cognitifs ou encore démences telles la maladie d'Alzheimer¹¹. Il est fréquent que ces deux types de vulnérabilités – physique et décisionnelle – se croisent et donc soient présents chez une seule et même personne, en particulier chez les personnes âgées. Si ces doubles vulnérabilités sont fréquentes, il n'en est pas moins important de les distinguer d'un point de vue méthodologique et argumentaire, car les réponses normatives découlant des différents types de vulnérabilités auront, si ce n'est une issue différente, au moins des justifications différentes.

² Site Web d'Eurostat, http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Population_structure_by_major_age_groups,_EU-28,_2014%E2%80%932014%28%29%28%25_of_total_population%29_YB15.png [14 août 2015], Figure 6.

³ Berdeu D. et al., « Clinical trials in the elderly : Ethical and methodologic considerations », *La Revue de médecine interne*, Vol. 21, n°7, 2000, p. 616.

⁴ Comme par exemple c'est le cas dans certaines lignes directrices internationales spécialisées sur les questions gériatriques ICH, *Studies in support of special populations: Geriatrics E7*, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, 1993, p. 2 ; ou encore comme c'est le cas dans la prise en compte des personnes âgées par les études démographiques de l'Union européenne, Site Web d'Eurostat http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing [13 août 2015].

⁵ Nous entendons par droit européen, le droit du Conseil de l'Europe et celui de l'Union européenne ainsi que les principales lignes directrices éthiques applicables en Europe.

⁶ Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, J.O., L 158, 27 mai 2014, Article 10 ; La Convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe n'inclut même pas l'expression « personne vulnérable » et se contente de protéger les personnes qui n'ont pas la capacité de consentir. Conseil de l'Europe, 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, STCE N°164, Oviedo, 4 avril 1997, Article 17.

⁷ Sur la définition de la vulnérabilité : Fiechter-Boulevard F., « La notion de vulnérabilité et sa consécration par le droit », in Cohey-Cordet F. (dir.), *Vulnérabilité et droit. Le développement de la vulnérabilité et ses enjeux en droit*, Presses Universitaires de Grenoble, Grenoble, 2000, p. 14 ; Paillet É. et Richard P. (dir.), *Effectivité des droits et vulnérabilité de la personne*, Bruylant, Bruxelles, 2014, p. 2 ; Enfin et surtout : Bergouignan C., « Mesurer la vulnérabilité ? », in Paillet É. et Richard P. (dir.), *Effectivité des droits de l'homme et vulnérabilité de la personne*, Bruylant, 2014, p. 12.

⁸ Gennet É., Andorno R. et Elger B., « Does the new EU Regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants ? », *Health Policy*, 2015, n°119, 2015, p. 925-931.

⁹ Les relations avec le médecin ou la famille – notamment les enfants -, les traditions religieuses ou encore les relations hiérarchiques comme par exemple les étudiants ou les militaires. Gennet É., Andorno R. et Elger B., « Does the new EU Regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants ? », *op. cit.*, p. 927.

¹⁰ Les classes socio-économiques défavorisées ou encore les personnes privées de liberté comme les détenus ou encore les personnes en institutions d'hébergement ou de soins. *Ibid.*

¹¹ Berr C., Wancata J., Ritchie K., « Prevalence of dementia in the elderly in Europe », *European Neuropsychopharmacology*, n° 15, 2005, pp. 463-471.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

Quels sont les enjeux de la participation des personnes âgées vulnérables aux recherches biomédicales et comment le droit européen y répond-il? Comment prend-t-il en compte l'avis des principaux acteurs intéressés comme les médecins, les industries pharmaceutiques ou tout professionnel de santé impliqué dans l'éthique? Deux enjeux distincts sont ainsi à analyser : celui de promouvoir la qualité des soins de santé des personnes âgées vulnérables par une meilleure inclusion dans les essais cliniques (2), et celui de protéger et de promouvoir l'autonomie des personnes âgées vulnérables dans le cadre des essais cliniques (3).

2 La promotion de la qualité des soins de santé des personnes âgées vulnérables

Les patients âgés sont très souvent exclus des essais cliniques alors qu'il y a un important besoin d'information sur les effets des médicaments sur ce type particulier de patients. L'enjeu principal pour promouvoir la santé des personnes âgées vulnérables est donc de mieux les inclure dans les recherches biomédicales (2.1). Toutefois, la réponse du droit européen à ce besoin n'est que partiellement satisfaisante (2.2).

2.1 Le besoin d'une meilleure inclusion dans les recherches biomédicales

S'il est difficile de trouver un juste milieu entre protection des participants aux essais et promotion de la santé des futurs patients, la protection actuelle de la vulnérabilité physique des personnes âgées peut paraître trop stricte (2.1.1) si on la compare aux recommandations scientifiques, médicales et éthiques en matière d'essais cliniques (2.1.2).

2.1.1 Entre protection et surprotection de la vulnérabilité physique

La fragilité physique des personnes âgées oblige à les protéger des recherches biomédicales (2.1.1.1), mais cette protection est à double tranchant puisqu'elle surprotège et marginalise les personnes âgées fragiles (2.1.1.2).

2.1.1.1 La fragilité physique des personnes âgées

Les personnes âgées présentent des différences notables par rapport à une personne jeune. Elles vont absorber, transporter et éliminer les médicaments différemment, subir un déclin général de leur condition physique, souffrir d'affections multiples voire de maladies qui leur sont propres¹². Ces caractéristiques sont un véritable challenge pour les médecins prescripteurs, que ce soit dans le cadre du traitement comme de celui de la recherche, car le rapport bénéfice-risque d'un traitement (expérimental ou non) est peut varier chez les personnes âgées selon leur condition de santé. Elles vont réagir différemment aux effets indésirables, secondaires, aux interactions médicamenteuses, ou de manière générale à l'efficacité du médicament¹³. Il est indispensable de déterminer ce rapport bénéfice risque de manière différenciée pour les personnes âgées en bonne santé, ainsi qu'aux différents stades de la fragilité.

La fragilité est un concept de médecine gériatrique et une condition clinique qui regroupe ces symptômes principalement physiques¹⁴, liés à la vieillesse et à un déclin général de l'état de la

¹² Certaines maladies cardiaques, osseuses ou mentales. EMA, ICH Topic E7. Studies in support of special populations: Geriatrics. Questions and answers., EMA/CHMP/ICH/604661/2009, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2010, p. 2 ; Pour une explication claire et détaillée des problèmes associés aux changements physiologiques et maladies liés à la vieillesse, ainsi que les problèmes associés à la polymédication lire Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *Gérontologie et société*, Vol. 4, n°103, 2002, pp. 73-92, p. 80 et 81.

¹³ Bortz W., « Understanding frailty », *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Vol. 65, n°3, 2010, pp. 255-257.

¹⁴ « Frailty was defined as a clinical syndrome in which three or more of the following criteria were present : unintentional weight loss (10lbs in past year), self-reported exhaustion, weakness (grip strength), slow walking speed, and low physical activity ». Fried L. P. et al., « Frailty in older adults : Evidence for a phenotype », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, Vol. 56, n°3, 2001, pp. M146-M157.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

personne âgée¹⁵. S'il est tentant d'utiliser vulnérabilité et fragilité comme synonymes¹⁶, il faut préciser que la fragilité se limite à un état de faiblesse intrinsèque avec des critères essentiellement physiques, biologiques voire cognitifs¹⁷, là où la vulnérabilité inclut aussi des caractéristiques extrinsèques comme les circonstances économiques ou relationnelles. Ainsi, la fragilité physique est la faiblesse de la personne âgée qui, due à ses réserves physiologiques diminuées et lorsqu'exposée à un risque accru de dommage (des recherches biomédicales), la rend vulnérable et nécessite qu'on l'en protège.

2.1.1.2. La marginalisation des personnes âgées physiquement fragiles

Aux fins de protection, beaucoup de comités d'éthiques refusent les recherches incluant des personnes âgées fragiles car le risque pour leur santé est très élevé¹⁸. Pour les promoteurs, industriels comme académiques, non seulement l'approbation du comité d'éthique est très incertaine, mais en plus, l'inclusion de personnes âgées fragiles est complexe¹⁹. Mais le problème vient aussi en grande partie des investigateurs eux-mêmes. Ces derniers pêchent souvent par timidité et ne proposent pas de protocoles incluant des sous groupes de personnes âgées fragiles de peur d'essuyer un refus du comité d'éthique. voire même, c'est par stratégie que les investigateurs excluent les personnes âgées fragiles de leurs protocoles. Cela leur permet d'éviter les complications et investissements en temps et en argent, et de favoriser l'obtention de résultats favorables, homogènes, et ainsi en permettre une publication plus rapide. En effet, comme les personnes âgées constituent un groupe très hétérogène, il faudra beaucoup plus de participants afin d'avoir des groupes homogènes et générer des données fiables sur le médicament testé²⁰. Ensuite, c'est la fragilité même qui pose des problèmes pour les résultats des essais cliniques qui, forcément compteront plus de cas d'effets indésirables, secondaires, ou d'inefficacité du médicament, diminuant les chances d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Il est donc économiquement et statistiquement plus intéressant de mener des essais cliniques sur des patients jeunes « monopathologiques et monomédiqués », que sur le double de participants hétérogènes d'une population âgée fragile²¹. Et il est facile d'exclure les patients âgés des essais en instaurant des critères d'inclusion limitatifs, par exemple en exigeant des patients monopathologiques²².

Or, leur exclusion a pour conséquence le manque de données adaptées sur la prescription de médicaments aux futurs patients âgés fragiles²³. Les risques engendrés par un essai clinique seront les mêmes pour les patients âgés fragiles une fois le médicament commercialisé, mais sans la

¹⁵ *Ibid.* ; Voir aussi Clegg A. *et al.*, « Frailty in elderly people », *Lancet*, Vol. 381, n°9868, 2013, pp. 752-762 ; et Van Kan G. A. *et al.*, « The assessment of frailty in older adults », *Clin Geriatr Med*, Vol. n°26, 2010, pp. 275-286.

¹⁶ Clegg A. *et al.*, « Frailty in elderly people », *op. cit.*

¹⁷ Michel H., « La notion de fragilité des personnes âgées : Apports, limites et enjeux d'une démarche préventive », *Retraite et société*, Vol. 62, n°1, 2012, p. 175.

¹⁸ Quelques exemples non exhaustifs : Aapro M. S. *et al.*, « Never too old ? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials », *Oncologist*, Vol. 10, n°3, 2005, pp. 198-204 ; Kaźmierska J., « Do we protect or discriminate ? Representation of senior adults in clinical trials », *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, Vol. 18, n°1, 2013, pp. 6-10.

¹⁹ Par exemple : Ridda J. *et al.*, « Difficulties in recruiting older people in clinical trials : An examination of barriers and solutions », *Vaccine*, Vol. n°28, 2010, pp. 901-906 ; Marcantonio E. R. *et al.*, « Maximising clinical research participation in vulnerable older persons : Identification of barriers and motivators », *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol. 56, n°8, 2008, pp. 1522-1527 ; Townsley C. A. *et al.*, « Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials », *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 23, n°13, 2005, pp. 3112-3124.

²⁰ Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 78.

²¹ Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 79 ; Cherubini A. *et al.*, « Fighting against age discrimination in clinical trials », *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol. 58, n°9, 2010, p. 1792.

²² Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 84.

²³ Dudeja V. *et al.*, « Guideline recommended gastric cancer care in the elderly : Insights into the applicability of cancer trials to real world », *Ann Surg Oncol*, Vol. 18, n°1, 2011, pp. 26-33.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

surveillance rapprochée d'un essai clinique, ce qui maintient voire aggrave la situation des patients âgés fragiles et les marginalise²⁴. Lorsque les participants âgés ne sont pas exclus, ils sont très différents des patients réels des services de gériatrie : moins de 75 ans, aucune comorbidité, peu de traitements concomitants ou encore absence de problèmes cognitifs²⁵. Ces patients même âgés ne représentent pas fidèlement les réels patients²⁶, et ne permettent pas non plus d'obtenir les informations nécessaires à une prescription éclairée par les médecins²⁷. Seuls les gériatres sont spécialement formés sur ces questions de l'adaptation des posologies aux personnes âgées. Or le manque de gériatres, associé à la croissance rapide de la proportion de personnes âgées, fait que la majorité des patients âgés est traitée par des médecins non gériatres²⁸. Ces derniers dénoncent les prescriptions improvisées par extrapolation des données disponibles²⁹. Au lieu de pouvoir anticiper les effets indésirables, ils les découvrent au fur et à mesure de l'utilisation³⁰.

2.1.2 Recommandations scientifiques, médicales et éthiques

La doctrine médicale (2.1.2.1) comme les lignes directrices éthiques (2.1.2.2) affirment le besoin, pour la promotion de la santé des personnes âgées, de mieux les représenter dans les essais cliniques.

2.1.2.1 La doctrine médicale

La recommandation majeure de la doctrine médicale à l'échelle européenne³¹ est d'inclure plus systématiquement les personnes âgées fragiles dans les essais. Cette recommandation ancienne

²⁴ Par exemple : Davidoff A. J. *et al.*, « Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria », *J Am Geriatr Soc*, Vol. 63, n°3, 2015, pp. 486-500 ; Cherubini A. *et al.*, « The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure », *Arch Intern Med*, Vol. 171, n°6, 2011, pp. 550-556.

²⁵ Cherubini A. *et al.*, « Fighting against age discrimination in clinical trials », *op. cit.*, p. 1792.

²⁶ Par exemple : Lloyd-Williams F. *et al.*, « Why are patients in clinical trials of heart failure not like those we see in everyday practice ? », *Journal of Clinical Epidemiology*, Vol. n°56, 2003, pp. 1157-1162.

²⁷ EMA, Geriatric Medicines Strategy, EMA/CHMP/137793/2011, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2011, p. 3.

²⁸ Une piste en dehors du domaine de la recherche biomédicale pourrait également être celle de la formation continue des médecins de toute spécialité sur les questions de médecine gériatrique, difficile à imposer à un niveau européen.

²⁹ « Nous ne pouvons pas cautionner le scandale du décalage constaté actuellement. On ne peut pas en effet admettre que la prescription se fasse dans une attitude d'improvisation compassionnelle, parfois à des doses non validées pour 30% des patients ». Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 83.

³⁰ Sur le long terme, cela pourrait également poser la question de la responsabilité des institutions qui émettent les autorisations de mise sur le marché de médicaments qui n'ont pas été suffisamment testés pour avoir des données fiables sur leur administration aux patients réels, l'EMA, mais aussi les agences nationales comme en France l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

³¹ Une étude a même été menée à l'échelle de 9 Etats de l'Union européenne afin de dénoncer le manque d'essai clinique sur les personnes âgées, et d'en analyser les causes et possibles solutions. Crome A. *et al.*, « Exclusion of older people from clinical trials. Professional views from nine EU countries participating in the PREDICT study », *Drugs Aging*, Vol. 28, N°8, 2011, pp. 667-677 ; PREDICT, European charter for older people in clinical trials, 2010, http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/human-development-and-ageing/projects/predict_en.html [6 août 2015].

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

semble être aujourd'hui toujours et encore d'actualité³², montrant ainsi la difficulté de la tâche³³. Trois propositions plus modestes pourraient potentiellement être plus réalisables.

La première serait celle de l'élaboration d'une liste européenne médicaments potentiellement inappropriés (PMI) pour les personnes âgées, et de faire des suggestions d'adaptation des posologies ou de traitements alternatifs. Ces listes existent déjà au niveau national³⁴, et une liste européenne a même été débutée avec 7 États membres de l'Union européenne³⁵, mais dont le champ reste encore à élargir. Si les gériatres sont déjà sensibilisés à ces questions, il reste aussi à en diffuser les résultats aux médecins des autres spécialités amenés à prescrire des médicaments à des patients âgés. Il pourrait par exemple être pertinent, pour l'EMA ou les autorités nationales compétentes, d'imposer aux industries pharmaceutiques de fournir ces informations sur la notice du médicament.

La seconde proposition, plus ambitieuse, serait de systématiser la conduite d'essais cliniques additionnels et spécifiques aux personnes âgées pendant la pharmacovigilance. L'idée serait ici pour l'EMA de donner une autorisation de mise sur le marché soumise à la condition de la conduite de ces essais supplémentaires dans un certain délai. Cette proposition a le mérite de ne pas retarder inutilement la mise sur le marché³⁶, tant pour des raisons économiques, que pour des raisons de santé publique.

Enfin, la troisième proposition vise à systématiser la tenue de registres de patients âgés vulnérables, au lieu de s'en remettre aux seules obligations des professionnels de santé de déclarer les effets non mentionnés dans la notice aux autorités de santé. La systématisation de tels registres nécessiterait cependant l'intervention, notamment financière, des autorités publiques nationales, éventuellement en collaboration avec les industries pharmaceutiques.

2.1.2.2 Les lignes directrices internationales

La Déclaration d'Helsinki et les lignes directrices du CIOMS ne mentionnent pas directement la population gériatrique, mais prévoient des recommandations dans ce sens. Dans les deux cas, elles attirent l'attention sur les groupes sous représentés pour lesquels des recherches seraient bénéfiques, obligeant à une meilleure justification de leur exclusion³⁷.

³² Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 89 ; Cherubini A. *et al.*, « Fighting against age discrimination in clinical trials », *op. cit.*, p. 1791 ; Autres exemples non exhaustifs de doctrine dans ce sens : Blozik E. *et al.*, « Prescription of potentially inappropriate medication in older persons in Switzerland : Does the dispensing channel make a difference? », *Risk Manag Healthc Policy*, Vol. 8, 2015, pp. 73-80 ; Büla C., « Médicaments et personnes âgées : S'indigner... et se réjouir », *Revue Médicale Suisse*, 2011, pp. 2163-2164 ; Dauerman H. L. *et al.*, « Bridging the gap between clinical trials of antiplatelet therapies and applications among elderly patients », *Am Heart J*, Vol. 159, n°4, 2010, pp. 508-517 ; Fitzsimmons P. R. *et al.*, « Older participants are frequently excluded from Parkinson's disease research », *Parkinsonism Relat Disord*, Vol. 18, n°5, 2012, pp. 585-589 ; Lang K. J. et Lidder S., « Under-representation of the elderly in cancer clinical trials », *British Journal of Hospital Medicine*, Vol. 71, n°12, 2010, pp. 678-681.

³³ Payne J. K. et Hendrix C. C., « Clinical trial recruitment challenges with older adults with cancer », *Applied Nursing Research*, Vol. n°23, 2010, pp. 233-237 ; Masoudi F. A. *et al.*, « Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure », *Am Heart J*, Vol. n°146, 2003, pp. 250-257.

³⁴ Par exemple en Allemagne avec la liste PRISCUS : Holt S. *et al.*, « Potentially inappropriate medications in the elderly : The priscus list », *Dtsch Arztebl Int*, Vol. 107, n°31-32, 2010, pp. 543-551 ; Hefner G. *et al.*, « Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy », *Eur J Clin Pharmacol*, Vol. 71, n°2, 2015, pp. 165-172.

³⁵ Renom-Guiteras A. *et al.*, « The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries », *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 71, n°7, 2015, pp. 861-875, p. 13.

³⁶ Piette F. et Le Quintrec J.-L., « L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : Terra incognita », *op. cit.*, p. 89.

³⁷ AMM, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.*, § 13 ; CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, élaborées par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de la santé, Genève, 2002, Ligne directrice 12.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

En revanche, la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) consacre aux recherches biomédicales sur la population gériatrique des travaux entiers depuis 1993³⁸. Selon ces lignes directrices, les participants aux essais cliniques doivent représenter la population destinée à être traitée, notamment par groupe d'âge et y compris pour les personnes âgées³⁹. Ces dernières doivent être incluses en proportion suffisante⁴⁰ voire majoritaire⁴¹, si la maladie visée est directement liée au vieillissement (e.g. maladie d'Alzheimer), ou si la population à traiter inclut une grande proportion de personnes âgées (e.g. hypertension). Ces recommandations devraient s'appliquer aux nouveaux médicaments, comme à ceux déjà sur le marché⁴².

En 2008, cette ligne directrice a été actualisée, exposant les problèmes non résolus⁴³ et concluant par trois recommandations⁴⁴ : 1) mieux justifier le nombre, l'âge et la répartition des participants âgés selon l'indication du médicament expérimental ; 2) prévoir le développement de tests de sécurité sur la population gériatrique pendant la pharmacovigilance ; 3) indiquer des éléments précis à examiner spécifiquement dans le cas de comorbidités et de traitements multiples. Il y est précisé à plusieurs reprises qu'étant donnée la difficulté de la tâche, les essais peuvent être repoussés à après la mise sur le marché afin de ne pas retarder démesurément la mise à disposition des médicaments aux patients⁴⁵.

2.2 Les réponses du droit européen

La notion de fragilité est une notion médicale et non juridique, mais qu'il serait utile de reconnaître en droit comme une condition qui nécessite l'inclusion des personnes âgées fragiles dans les essais cliniques. Là où le dynamisme de l'Union est inégal mais présent (2.2.1), le Conseil de l'Europe est en revanche étonnamment silencieux (2.2.2).

2.2.1 L'Union européenne : une réponse à deux vitesses

Si l'Agence européenne du médicament (EMA) est depuis 2006 très active dans la promotion de la recherche en gériatrie⁴⁶ (2.2.1.1), le nouveau Règlement 536/2014 relatifs aux essais cliniques n'offre que quelques timides concrétisations de l'activité de l'EMA (2.2.1.2).

2.2.1.1 Le dynamisme de l'Agence européenne du médicament

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union responsable de l'évaluation scientifique des médicaments en vue de leur mise sur le marché. Ses avis ne sont que consultatifs, et elle n'a pas de compétence propre pour remettre les autorisations de mise sur le marché, ni pour imposer

³⁸ ICH, *Studies in support of special populations: Geriatrics E7*, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, 1993.

³⁹ *Ibid.*, p. 1.

⁴⁰ En 1993, il avait été estimé qu'un nombre de 100 personnes âgées pourrait suffire à procurer des données fiables sur les effets d'un médicament sur les personnes âgées, mais ce nombre ne paraît plus adéquat à ce jour. ICH, *Final concept paper E7(R1) : Studies in support of special populations: Geriatrics*, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, 2008, p. 1.

⁴¹ ICH, *Studies in support of special populations: Geriatrics E7*, *op. cit.*, p. 2.

⁴² *Ibid.*, p. 1.

⁴³ ICH, *Final concept paper E7(R1) : Studies in support of special populations: Geriatrics*, *op. cit.*, p. 1-3.

⁴⁴ *Ibid.*, p. 3.

⁴⁵ *Ibid.*, p. 3.

⁴⁶ L'EMA a effectivement organisé plusieurs workshops sur des questions plus précises des médicaments administrés sur les personnes âgées et surtout, elle avait réagi dès 2006 en publiant un rapport sur les lignes directrices relatives aux médicaments pour les personnes âgées. EMA, *Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use*, Doc. Ref. EMEA/498920/2006, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2006 ; Si elle conclut à la conformité de la plupart des dossiers soumis à l'EMA aux lignes directrices ICH E7, elle conclut également que ces lignes directrices nécessitent, pour être plus utiles, d'être développées plus en profondeur, notamment pour opérer une distinction entre « personnes âgées » et « personnes très âgées ». *Ibid.*, p. 2.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

des lignes directrices scientifiques ou éthiques relatifs aux médicaments⁴⁷. Mais de par l'indépendance et l'expertise de ses membres⁴⁸, il paraît crucial d'étudier ses avis et conseils scientifiques.

Le dynamisme de l'EMA en matière de gériatrie a été particulièrement remarqué en 2011, avec la stratégie pour les médicaments gériatriques⁴⁹. Elle vise à d'abord s'assurer que les médicaments administrés aux personnes âgées soient de haute qualité, et que leur usage chez ces dernières soit suffisamment étudié⁵⁰. La stratégie vise aussi à améliorer les notices de médicament, qui devraient comprendre toutes les informations pertinentes à l'administration d'un médicament à la population gériatrique, y compris les limitations et carences, afin de promouvoir une prescription « éclairée » par les médecins⁵¹.

Pour atteindre ses objectifs, l'EMA a défini deux domaines d'actions privilégiés. Le premier relève de l'expertise et du conseil, par la promotion des échanges scientifiques ; le but étant de procurer une assistance aux industries pharmaceutiques mais également d'identifier les points à améliorer dans la législation pertinente ou les lignes directrices en la matière⁵². Ce premier objectif implique aussi la création du Groupe Expert en Gériatrie (GEG) en 2011⁵³. Il est chargé de conseiller l'EMA sur les problèmes liés aux personnes âgées, par exemple en donnant son avis sur les lignes directrices existantes, sur les aspects gériatriques du développement, de l'évaluation et de la pharmacovigilance des médicaments à usage gériatriques, et de manière plus générale aider à la mise en place de la stratégie et procurer son expertise lorsqu'il y en a besoin. L'EMA projette aussi d'élaborer des directives sur la sécurité et l'efficacité des médicaments sur les patients âgés fragiles⁵⁴. Le second domaine d'action est plus concret puisqu'il vise à renforcer la sévérité des critères d'évaluation des demandes de conduite d'essai clinique. Les demandes devront présenter des données sur les personnes âgées qui soient fiables, en quantité suffisante, et présentées de manière claire et sans impasses⁵⁵. En outre, l'EMA se réserve le droit de soumettre l'autorisation de mise sur le marché à des obligations spécifiques de pharmacovigilance pour compléter l'information concernant certaines comorbidités ou effets indésirables⁵⁶. Pour le moment, seuls deux rapports d'activités relatent les conséquences précises de la stratégie encore en cours. Le premier décrit ainsi la révision des lignes directrices pertinentes qui, pour 93% d'entre elles, n'étaient pas conformes aux directives de la ICH E7⁵⁷. Dans un second rapport, l'EMA rapporte que 75% des médicaments nouvellement autorisés ne procuraient pas suffisamment d'informations relatives à l'usage sur les personnes âgées⁵⁸. Les activités de recherches ont également permis l'élaboration d'un article sur la qualité des médicaments administrés aux personnes âgées⁵⁹. À l'exception de ces rapports d'activité, il n'y a, à cette date, pas encore de bilan général des résultats de la stratégie.

2.2.1.2 L'implication timide du nouveau Règlement 536/2014

⁴⁷ Site Web de l'EMA, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42 [20 août 2015].

⁴⁸ Site Web de l'EMA, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000092.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43 [20 août 2015].

⁴⁹ EMA, Geriatric Medicines Strategy, EMA/CHMP/137793/2011, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2011.

⁵⁰ *Ibid.*, p. 1.

⁵¹ *Ibid.*, p. 1.

⁵² *Ibid.*, p. 3.

⁵³ EMA, Mandates, objectives and rules of procedure for the CHMP Geriatric Expert Group (GEG), EMA/281009/2013, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2013.

⁵⁴ EMA, Geriatric Medicines Strategy, *op. cit.*, p. 2.

⁵⁵ EMA, Geriatric Medicines Strategy, *op. cit.*, p. 3.

⁵⁶ *Ibid.*, p. 2.

⁵⁷ EMA, Report analysis of scientific guidelines. EMA Geriatrics Medicines Strategy, EMA/352591/2013, 2013, p. 2.

⁵⁸ *Ibid.*, pp. 2-3.

⁵⁹ EMA, Concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people, EMA/165974/2013, Londres, 2013, p. 2.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

Le nouveau Règlement 536/2014 étend considérablement la protection des personnes vulnérables en comparaison à la Directive 2001/20/CE⁶⁰. Mais malgré les efforts de l'EMA, aucun engagement n'a été pris vis-à-vis des personnes âgées.

Et pourtant, les besoins des personnes âgées sont reconnus. L'alinéa 14 du Préambule indique que « sauf disposition dûment justifiée dans le protocole, les participants à un essai clinique devraient être représentatifs des catégories de populations, par exemple le sexe et le groupe d'âge, susceptibles d'utiliser le médicament faisant l'objet de l'investigation ». De même, l'alinéa 15 du Préambule soulève aussi la problématique : « Afin d'améliorer les traitements disponibles pour les populations vulnérables telles que les personnes de santé fragile ou les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies chroniques ou les personnes atteintes de troubles psychiques, il convient d'étudier intégralement et de façon adaptée les effets sur ces groupes particuliers de médicaments susceptibles de présenter un intérêt clinique significatif, notamment en ce qui concerne les exigences liées aux caractéristiques spécifiques de ces populations et à la protection de la santé et du bien-être des participants y appartenant ».

Par conséquent, le besoin d'inclusion des personnes âgées fragiles, n'a pas été oublié. Il est simplement regrettable que le nouveau Règlement ne fasse suite à ce constat du problème à aucun moment dans tout le reste de ses dispositions. On pourrait interpréter l'article 10.4 comme incluant implicitement les personnes âgées : « Si, conformément au protocole, un essai clinique prévoit la participation de groupes ou de sous-groupes spécifiques de participants, le cas échéant, la demande d'autorisation de cet essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir des connaissances relatives à la population que représentent les participants concernés »⁶¹. Mais même si cela était le cas, l'article reste vague et dépendant d'une prémisse majeure : le fait que des essais soient conduits sur un groupe de personnes âgées. Or, c'est exactement dans cette prémisse que réside le problème, comme nous l'avons exposé au début de cette partie, un nombre insuffisant d'essais cliniques sont menés sur les personnes âgées.

Cette timide implication est d'autant plus étonnante que les législateurs européens ont déjà, depuis 2006, poussé la réflexion et franchi le cap de la réglementation pour les enfants. Ils ont reconnu que leur exclusion des essais cliniques, à la fois par souci de protection mais aussi par manque d'attractivité du marché, avait comme conséquence l'absence de médicaments adaptés⁶². Le Règlement pédiatrique 1901/2006 met ainsi en place un système d'obligations et d'incitations afin de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique⁶³, et ce, sur la base juridique du rapprochement des législations nationales pour le fonctionnement du marché intérieur⁶⁴. Le Parlement européen a d'ailleurs élaboré une résolution spécifique sur la maladie d'Alzheimer en 2011 témoignant du besoin des recherches, et notamment pour cela d'une « collaboration transnationale »⁶⁵. En outre, il « insiste » pour que la problématique des essais thérapeutiques pour les patients atteints d'Alzheimer « trouve son

⁶⁰ Union européenne, Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *J.O.*, L 121, 1er mai 2001, pp. 34-44. Si la directive protégeait les mineurs et les adultes incapables, la protection des personnes vulnérables s'étend désormais en outre aux personnes inconscientes en situation d'urgence (Article 35), aux femmes enceintes (Article 33), et selon les droits nationaux, elle peut également s'appliquer aux personnes en situation de dépendance institutionnelle ou hiérarchique (Article 34). Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, pp. 32-34.

⁶¹ Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Article 10.4.

⁶² Règlement (CE) N° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, *J.O.*, L 378, 27 décembre 2006, pp. 1-19, Préambule, Considérants 2 et 3.

⁶³ *Ibid.*, Préambule, Considérants 4 et 6.

⁶⁴ *Ibid.*, premier visa du Préambule.

⁶⁵ Union européenne, Résolution du Parlement européen du 19 janvier 2011 sur une initiative européenne pour faire face à la maladie d'Alzheimer et aux autres démences (2010/2084(INI)), P7_TA(2011)0016, §14, §20, §22 et §52.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

prolongement dans la révision de la directive européenne portant sur les essais cliniques de médicaments (2001/20/CE) »⁶⁶, en vain.

2.2.2 Le silence étonnant du Conseil de l'Europe

L'unique disposition pertinente dans la Convention d'Oviedo⁶⁷ concerne les personnes juridiquement incapables, pour lesquelles il existe, par exception, la possibilité de mener des recherches⁶⁸. Cependant, les personnes âgées fragiles ne sont qu'indirectement concernées car elles ne sont pas nécessairement incapables. Fragilité physique ne veut pas nécessairement dire troubles cognitifs ni démence. Le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo relatif à la recherche biomédicale prévoit les mêmes règles⁶⁹. Bien qu'il mentionne des groupes vulnérables supplémentaires⁷⁰, là encore, aucune mention des personnes âgées fragiles.

Cette absence quasi totale de reconnaissance du besoin des personnes âgées vis-à-vis des recherches biomédicales est d'autant plus surprenante que le domaine des droits fondamentaux des personnes âgées est en plein développement⁷¹. Malgré tout, le dernier texte en date, une recommandation du Comité des Ministres adoptée le 19 février 2014 à propos de la promotion des droits de l'homme des personnes âgées⁷² ne fait aucune mention de leur vulnérabilité vis-à-vis du défaut d'information sur l'usage des médicaments, ni du manque d'essai clinique qui est à l'origine de ce défaut d'information. Là encore, pareillement à l'Union européenne, cette absence même de reconnaissance par le Conseil de l'Europe du manque d'information sur les personnes âgées fragiles est paradoxale car il reconnaît ce besoin pour les enfants⁷³.

Ainsi, la phase d'élaboration du médicament, la phase de recherche biomédicale, est sous-estimée par le droit européen dans l'appréhension des enjeux de santé des personnes âgées. Elle est sous-estimée pour toutes les raisons que nous venons d'exposer, mais également car s'ajoute fréquemment un obstacle supplémentaire : l'obtention du consentement. L'obstacle est plus souvent contourné qu'affronté, remettant en cause la promotion de l'autonomie des personnes âgées vulnérables.

3 La promotion de l'autonomie des personnes âgées vulnérables

L'autonomie est un principe omniprésent en éthique clinique⁷⁴ qui oblige à respecter les choix du patient, et donc à respecter son droit à l'autodétermination⁷⁵. Le respect du principe d'autonomie exige donc que le patient (ou le participant à une recherche) donne son

⁶⁶ *Ibid.*, §64.

⁶⁷ Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.*, Chapitre V.

⁶⁸ Si cela peut lui procurer un bénéfice direct (Article 17.1), ou exceptionnellement si la recherche ne comporte pas de bénéfices potentiels directs, l'essai clinique peut être effectué si cela va améliorer les connaissances sur cette condition en question et sur ce type de patient particulier (Article 17.2.ii). *Ibid.*

⁶⁹ Conseil de l'Europe, Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, STCE N°195, Strasbourg, 25 janvier 2005, Article 15.

⁷⁰ *Ibid.* Personnes privées de liberté (Article 20 du Protocole), personnes en situation d'urgence (Article 19 du Protocole), et enfin les femmes enceintes ou allaitantes (Article 18 du Protocole additionnel).

⁷¹ Rien qu'au niveau du Conseil de l'Europe : Résolution 1793 (2011) de l'Assemblée parlementaire « Pour une longévité positive : valoriser l'emploi et le travail des seniors » ; Recommandation 1796 (2007) sur la situation des personnes âgées en Europe, Recommandation 1591 (2003) sur les défis de la politique sociale dans les sociétés européennes vieillissantes, Recommandation 1619 (2003) sur les droits des migrants âgés...

⁷² Conseil de l'Europe, Recommandation CM/Rec(2014)2 sur la promotion des droits de l'homme des personnes âgées du Comité des Ministres aux États membres, adoptée le 19 février 2014.

⁷³ Même si, au contraire de l'Union, il n'est pas allé jusqu'à élaborer d'instrument ni même de régime spécifique aux enfants. Conseil de l'Europe, Rapport explicatif au Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, Strasbourg, STCE N°195, 25 janvier 2005, §90 et §92.

⁷⁴ Lamau M.-L., « Le recours au principe d'autonomie en éthique clinique », *Revue d'éthique et de théologie morale*, Vol. 2, n°234, 2005, pp. 63-70.

⁷⁵ Le Coz P., « Les principes éthiques reconnus à l'échelle internationale », in Mattei J.-F. (dir.), *Questions d'éthique biomédicale*, Flammarion Coll Nouvelle Bibliothèque Scientifique, Paris, 2008, p. 77.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

consentement. Mais surtout, ce consentement soit libre et éclairé, ce qui suppose que la personne soit en mesure de comprendre et d'évaluer les enjeux de sa décision, et qu'elle soit également en mesure de faire ce choix librement, sans mesure coercitive extérieure⁷⁶. Or, l'obtention de ce consentement de la part de personnes âgées vulnérables pose de sérieux défis (3.1) qui ont pour le moment encore peine à trouver réponse dans le droit européen (3.2).

3.1 Les défis de l'obtention du consentement éclairé

Lorsque la personne âgée vulnérable n'est que partiellement autonome, des mécanismes sont mis en place pour la protéger, mais cette protection peut parfois devenir surprotectrice (3.1.1). Divers moyens sont utilisés dans la pratique médicale pour promouvoir leur capacité de décision, mais ces moyens ne sont ni harmonisés ni même reflétés dans les recommandations scientifiques et éthiques (3.1.2).

3.1.1 Entre protection et surprotection de la vulnérabilité décisionnelle

La fragilité cognitive des personnes âgées constitue un réel obstacle à l'obtention du consentement éclairé (3.1.1.1), de sorte que la prudence des médecins et chercheurs est contre-productive lorsqu'elle marginalise les personnes âgées en les excluant soit des essais, soit du processus de consentement (3.1.1.2).

3.1.1.1 La fragilité cognitive des personnes âgées

C'est sur la vulnérabilité cognitive que nous nous attarderons en ce qu'elle affecte la capacité de donner une décision éclairée par la personne âgée juridiquement capable. C'est le cas par exemple des maladies psychiatriques ou neurologiques, mais aussi d'une condition très fréquente chez la personne âgée : la fragilité cognitive⁷⁷. Elle est un syndrome clinique hétérogène de troubles cognitifs entraînant une confusion chez les personnes âgées, qui est causé par leur (pré-)fragilité physique⁷⁸, et qui se distingue de démences telles la maladie d'Alzheimer ou maladies associées⁷⁹.

En d'autres termes, la fragilité cognitive n'est que « vieillissement physiologique »⁸⁰ qui ralentit les capacités de compréhension et de mémorisation de l'information. Et ceci constitue un obstacle de taille pour obtenir le consentement éclairé des participants âgés. Une étude a rapporté que seule la moitié des participants âgés – jugés d'intelligence normale – avaient compris l'information qui leur avait été fournie à propos d'un protocole de recherche⁸¹. Et lorsqu'à la fragilité cognitive s'additionne une maladie neurologique ou psychiatrique, les résultats sont encore plus alarmants. Une étude a par exemple démontré que 70% des

⁷⁶ *Ibid.*, p. 78.

⁷⁷ Hazif-Thomas C., Thomas P. et Walter M., « Motivation sociale, fragilité cognitive et assumption de la vieillesse », *La Lettre du Psychiatre*, Vol. VII, n°5-6, 2011, pp. 148-151..

⁷⁸ EMA, Proposal for the development of a points to consider for baseline characterisation of frailty status, EMA/335158/2013, Agence Européenne du Médicament, Londres, 2013 ; Robertson D. A., Savva G. M. et Kenny R. A., « Frailty and cognitive impairment – a review of the evidence and causal mechanisms », *Ageing Research Reviews*, Vol. 12, 2013, pp. 840-851.

⁷⁹ Qingwei R. *et al.*, « Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency », *Ageing Research Reviews*, Vol. 20, 2015, p. 4 ; Kelaiditi E. *et al.*, « Cognitive frailty : rational and definition from an (IANA/IAGG) international consensus group », *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, Vol. 17, n°9, 2013, p. 731.

⁸⁰ Ce vieillissement physiologique induit un « ralentissement du traitement de l'information ainsi qu'un déclin attentionnel ». Krolak-Salmon P., « Cognition et fragilité chez la personne âgée », *Les Cahiers de l'Année Gérontologique*, Vol. 4, n°13, 2012, p. 14.

⁸¹ Krolak-Salmon P., « Cognition et fragilité chez la personne âgée », *op. cit.*, p. 13 ; Berdeu D. *et al.*, « Clinical trials in the elderly : Ethical and methodologic considerations », *op. cit.*, p. 618.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

participants potentiels d'un essai clinique pour la maladie d'Alzheimer n'avaient été jugés que partiellement compétents⁸², et les illustrations sont nombreuses dans la littérature⁸³.

3.1.1.2 La marginalisation des personnes âgées cognitivement fragiles

Plus qu'une protection de l'autonomie, le processus du consentement éclairé est parfois un défi car il se perd entre les documents administratifs et le vocabulaire médical. Il découragerait parfois la recherche sur les personnes âgées, et d'autant plus si la personne âgée est atteinte de fragilité cognitive⁸⁴, de dépression, maladie psychiatrique ou encore de la maladie d'Alzheimer ou autre démence⁸⁵.

Il relève du devoir des médecins de s'assurer au cas par cas que la personne est capable de prendre une décision⁸⁶. Mais une tendance souvent dénoncée est de systématiquement considérer les personnes âgées comme trop vulnérables pour donner un consentement. On va alors, *dans leur intérêt*, les exclure de la recherche, faire appel à un représentant légal, ou bien limiter leur décision à ce que le comité d'éthique estime comme raisonnablement dans leur intérêt, ce qui est souvent très limitatif⁸⁷. Cette tendance porte cependant atteinte à leur autodétermination par une ingérence surprotectrice⁸⁸. Au contraire, il relève aussi du devoir du chercheur de tout mettre en œuvre pour l'optimiser et l'entretenir en faisant participer la personne au maximum⁸⁹ car la capacité de décision doit être vue comme une qualité dynamique et développable, et non comme une caractéristique fixe⁹⁰.

3.1.2.Recommandations scientifiques, médicales et éthiques

Là où la doctrine médicale propose des solutions pour promouvoir l'auto-détermination des personnes âgées (3.1.2.1), ces propositions ne sont pas reflétées par les lignes directrices internationales majeures (3.1.2.1).

3.1.2.1 La doctrine médicale

S'il existe des grilles générales d'évaluation de la capacité de décision⁹¹ voire même des instruments scientifiquement développés⁹², les pratiques diffèrent grandement selon les

⁸² Bayer A. et Fish M., « The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials », *Drugs Aging*, Vol. 20, n°15, 2003, p. 1093.

⁸³ *Ibid.*, p. 1092 à 1094 ; Ou encore Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *Psychiatr Clin North Am*, Vol. 32, n°2, 2009, p. 4.

⁸⁴ Barron J. S. *et al.*, « Informed consent for research participation in frail older persons », *Aging Clin Exp Res*, Vol. 16, n°1, 2004, p. 79.

⁸⁵ Pour des résultats d'études empiriques en la matière, voir Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *op. cit.*, p. 4.

⁸⁶ Bayer A. et Fish M., « The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials », *op. cit.*, p. 1091 ; Meulenbroek O. *et al.*, « Informed consent in dementia research. Legislation, theoretical concepts and how to assess capacity to consent », *European Geriatric Medicine*, n°1, 2010, p. 58 ; Bayer A. et Fish M., « The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials », *op. cit.*, p. 1092 ; Bielby P., *Competence and vulnerability in biomedical research*, International Library of Ethics, Law and the New Medicine, Springer, 2008, p. 140.

⁸⁷ Lacour C., « La personne âgée vulnérable : Entre autonomie et protection », *Gérontologie et société*, Vol. 4, n°131, 2009, p. 192.

⁸⁸ Barron J. S. *et al.*, « Informed consent for research participation in frail older persons », *op. cit.*, p. 79.

⁸⁹ *Ibid.*, p. 81.

⁹⁰ Bielby P., *Competence and vulnerability in biomedical research*, *op. cit.*, p. 142.

⁹¹ Cinq critères majeurs guident généralement l'analyse : 1) la capacité à recevoir et à comprendre les informations ; 2) la capacité à les analyser ; 3) la capacité d'évaluer la situation et ses conséquences ; 4) la capacité de mettre en balance les bénéfices, risques et alternatives ; et 5) la capacité de prendre une décision et de l'exprimer. Meulenbroek O. *et al.*, « Informed consent in dementia research. Legislation, theoretical concepts and how to assess capacity to consent », *op. cit.*, p. 58 ; Voir aussi les 4 capacités de Dunn : 1) comprendre l'information, 2) appliquer l'information à sa situation personnelle, 3) analyser l'information de façon rationnelle, 4) exprimer un choix clair et cohérent. Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *op. cit.*, p. 2.

⁹² Dunn L. B., Nowrangi M. A., Palmer B. W., Jeste D. V. et Saks E. R., « Assessing decisional capacity for clinical research or treatment : a review of instruments », *American Journal of Psychology*, n°163, 2006, pp. 1323-1334.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

chercheurs et selon les types de patients. La doctrine réclame des instruments qui soient harmonisés et spécifiques par exemple à une démence légère⁹³.

Ensuite, il s'agit de surmonter d'éventuelles faiblesses dans la capacité de décision et promouvoir l'autonomie des personnes âgées. Par exemple, certains proposent toute une série de moyens comme les vidéos ou outils interactifs, la lecture à haute voix, une écriture plus grande, ou encore l'usage régulier de quizz pour vérifier la compréhension et la mémoire avant et pendant l'essai⁹⁴. Cependant, ces recommandations alourdissent encore le processus d'obtention du consentement sans même de garantie de stabilité. C'est pourquoi les efforts doctrinaux portent plus souvent sur l'encadrement du rôle des représentants⁹⁵.

Lorsque la capacité de décision n'est pas suffisante, il sera fait appel à un représentant pour autoriser la participation⁹⁶. Mais les personnes vulnérables, *de facto* incapables, ne sont pas nécessairement sous protection juridique. Pour une démence telle l'Alzheimer, la protection juridique n'est que rarement déjà en place à cause de la rapidité d'évolution de la maladie. Et lorsqu'il y a un représentant, d'autres problèmes se posent car ce dernier a le pouvoir de soumettre la personne aux risques liés à la recherche sans jamais vraiment savoir de ce que la personne aurait décidé⁹⁷. En outre, son opinion peut aussi être biaisée⁹⁸, tout comme il peut présenter une vulnérabilité décisionnelle liée au vieillissement et à la fragilité cognitive⁹⁹, par exemple s'il s'agit du conjoint.

Enfin, une autre possibilité trop peu explorée est celle des directives anticipées. En matière de soins, elles servent aux patients à exprimer leurs souhaits en avance, pour un moment futur dans lequel ils ne seront plus capables de décider ou de s'exprimer. Elles pourraient être utiles avec les patients âgés pendant les stades précurseurs d'une démence¹⁰⁰ afin de leur donner un moyen supplémentaire de jouir de leur droit à l'auto-détermination. Mais plusieurs questionnements demeurent quant à leur éventuelle utilisation en matière de recherche : à quel point l'information doit-elle être détaillée ? À quel point la directive doit-elle être détaillée ? Les directives anticipées devraient-elles valoir consentement (si oui dans quelles conditions), ou ne devraient-elles être qu'un support pour les représentants légaux¹⁰¹ ?

3.1.2.2 Les lignes directrices internationales

Les instruments éthiques internationaux n'offrent que peu de recommandations spécifiques au consentement éclairé des personnes âgées. Il faut donc se tourner vers les mécanismes communs.

⁹³ Barron J. S. *et al.*, « Informed consent for research participation in frail older persons », *op. cit.*, p. 82.

⁹⁴ Bayer A. et Fish M., « The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials », *op. cit.*, p. 1087 et p. 1093 ; Dans le même sens, voir Berdeu D. *et al.*, « Clinical trials in the elderly : Ethical and methodologic considerations », *op. cit.*, Tableau I, p. 619 ; Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *op. cit.*, p. 5.

⁹⁵ Bielby P., *Competence and vulnerability in biomedical research*, *op. cit.*, p. 158 ; Lacour C., « La personne âgée vulnérable : Entre autonomie et protection », *op. cit.*, p. 188.

⁹⁶ Barron J. S. *et al.*, « Informed consent for research participation in frail older persons », *op. cit.*, p. 82 ; Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *op. cit.*, p. 2 ; Meulenbroek O. *et al.*, « Informed consent in dementia research. Legislation, theoretical concepts and how to assess capacity to consent », *op. cit.*, p. 60.

⁹⁷ *Ibid.*, p. 58.

⁹⁸ Bayer A. et Fish M., « The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials », *op. cit.*, p. 1095 ; Dunn L. B. et Misra S., « Research ethics issues in geriatric psychiatry », *op. cit.*, p. 7 ; Beattie B. L., « Consent in Alzheimer's disease research : Risk/benefit factors », *Can J Neurol Sci*, Vol. 34, Suppl 1, 2007, p. S27.

⁹⁹ *Ibid.*, p. S28.

¹⁰⁰ Jongsma K. et van de Vathorst S., « Advance directives in dementia research : The opinions and arguments of clinical researchers – an empirical study », *Research ethics*, publié en ligne le 8 août 2014: doi: 10.1177/1747016114523422 ; Helmchen H., « Ethics of clinical research with mentally ill persons », *Eur Arch Psy Clin*, Vol. 262, 2012, p. N441 ; Pierce R., « A changing landscape for advance directives in dementia research », *Soc Sci Med*, Vol. 70, 2010, p. 623 ; Alzheimer Europe, Position paper on the use of advance directives, 2009, <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Our-opinion-on/Advance-directives> [22 mars 2015], § 31.

¹⁰¹ Andorno R., Gennet É., Jongsma K. et Elger B., « Integrating Advance Research Directives into the European Legal Framework », *European Journal of Health Law*, Vol. 23, 2016, pp. 49-64.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

Pour commencer, les trois lignes directrices éthiques majeures reconnaissent que la vulnérabilité va bien au-delà de la seule incapacité juridique. Elles définissent ainsi la vulnérabilité par ce que nous appelons ici la vulnérabilité décisionnelle, c'est-à-dire la difficulté de défendre ses intérêts et le risque accru de subir des influences extérieures qui modifieraient la décision de consentement¹⁰². Seules les lignes directrices du CIOMS mentionnent spécifiquement les personnes âgées vulnérables, en associant par exemple leur vulnérabilité à leur placement en institution ou au diagnostic d'une forme de démence¹⁰³, sans plus de détails.

En ce qui concerne l'évaluation de la capacité de décision et les moyens de l'améliorer, les lignes directrices restent générales. Globalement, elles exigent du médecin qu'il s'adapte aux besoins des participants potentiels¹⁰⁴, sans préciser les moyens d'évaluation et d'adaptation.

Si le consentement est donné par un représentant légal, la Déclaration d'Helsinki, les lignes directrices du CIOMS et de la ICH exigent le recueil de l'assentiment du participant¹⁰⁵. Seuls le CIOMS et la Déclaration d'Helsinki précisent que toute objection du participant doit être respectée¹⁰⁶. Le CIOMS met en garde contre les problèmes de partialité des membres de la famille ou amis mais ne donne pas de directives en la matière¹⁰⁷.

Pour finir, aucune des lignes directrices internationales ne traite explicitement de la possibilité d'utiliser des directives anticipées en matière de recherches biomédicales.

3.2 La réponse du droit européen

La protection de la vulnérabilité décisionnelle ne paraît en pratique que peu compatible avec la protection d'habitude classique des personnes capables et incapables. Il serait nécessaire de déterminer une catégorie intermédiaire afin de mieux adapter la protection des personnes dans ce cas, y compris des personnes âgées. Cependant, l'Union européenne comme le Conseil de l'Europe semblent avoir une vision manichéenne de la capacité de consentir car les dispositions protectrices de la vulnérabilité décisionnelle, hors incapacité juridique, ne sont que marginales

¹⁰² Les personnes vulnérables sont celles qui ont « une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel » et qui ont donc besoin d'une « protection adaptée » (§19). AMM, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.* ; Les sujets vulnérables sont les individus dont la volonté de participer à un essai clinique est susceptible d'être influencée à tort par l'espoir, qu'il soit justifié ou non, de bénéfices associés avec la participation, ou bien de représailles de la part de supérieurs hiérarchiques en cas de refus de participer. ICH, Final concept paper E7(R1) : Studies in support of special populations: Geriatrics, *op. cit.*, §1.61, p. 8 ; Les personnes vulnérables sont « celles qui sont relativement (ou totalement) incapables de protéger leurs propres intérêts. Plus précisément, leur pouvoir, leur intelligence, leur degré d'instruction, leurs ressources, leur force ou autres attributs nécessaires pour protéger leurs intérêts propres, peuvent être insuffisants ». CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 13, Commentaire, p. 49.

¹⁰³ CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 13, Commentaire « Autres groupes vulnérables », p. 50.

¹⁰⁴ ICH, Directive de bonne pratique clinique E6(R1) de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), 10 juin 1996, §4.8.12, p. 17 ; La Déclaration d'Helsinki exige du médecin engagé dans la recherche médicale qu'il protège, entre autres, le droit à l'autodétermination des participants, (§ 9), supposant aussi de s'adapter aux éventuels besoins spécifiques des personnes pour comprendre l'information (§ 26). AMM, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.* ; Les lignes directrices du CIOMS mettent en garde contre les difficultés de compréhension du participant qui dépendent aussi « de la capacité et de la volonté de l'investigateur de communiquer avec patience et sensibilité ». CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 4, Commentaire « Langue », p. 23.

¹⁰⁵ AMM, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.*, §29 ; CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 15, Commentaire « Consentement de la personne », p. 54 ; ICH, Directive de bonne pratique clinique E6(R1), *op. cit.*, §4.8.12, p. 17.

¹⁰⁶ AMM, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.*, §29 ; CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 15, Commentaires, p. 54.

¹⁰⁷ CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, *op. cit.*, Ligne directrice 15, Commentaire « Consentement de la personne », p. 54.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

(3.2.1). Par conséquent, les dispositions applicables au consentement éclairé de la personne âgée vulnérable sont très limitées et seulement prospectives (3.2.2).

3.2.1 Une reconnaissance marginale de la vulnérabilité décisionnelle

L'éventuelle détermination d'une catégorie intermédiaire de capacité de décision des personnes relèverait des compétences nationales des États. Cependant, la reconnaissance de la vulnérabilité décisionnelle en tant qu'objectif éthique gagnerait à être ne serait-ce que reconnu au niveau européen afin d'inciter les États à mettre en place des dispositions spécifiques. Dans les développements suivants, nous exposerons dans quelle mesure l'Union (3.2.1.1) et le Conseil de l'Europe (3.2.1.2) reconnaissent la vulnérabilité décisionnelle.

3.2.1.1 Union européenne

Le Préambule fait clairement référence à des cas qui relèvent de la vulnérabilité décisionnelle - les catégories socioéconomiques défavorisées et les personnes en situation de dépendance institutionnelle ou hiérarchique¹⁰⁸ - mais sans les reprendre dans l'article dédié aux personnes vulnérables¹⁰⁹. La spécificité de la situation des personnes âgées vulnérables n'est explicitement mentionnée à aucun moment du texte.

Seule la vulnérabilité des personnes en établissement de soins est reconnue¹¹⁰ et pertinente pour les personnes âgées, mais elle ne suffit pas et ce, à plusieurs égards : d'une part, seule une partie des personnes âgées sont placées en établissement, d'autre part, le Règlement ne prévoit qu'une possibilité pour les États de mettre en place des dispositions supplémentaires, sans les y obliger pour autant¹¹¹. Cette disposition risque donc de laisser libre court à une double inégalité : inégalité entre les personnes âgées à domicile et les personnes âgées placées en établissement au sein même des États ; mais aussi une inégalité entre les personnes âgées placées en établissements dans des États différents, selon qu'ils auront mis en place ou non des dispositions plus protectrices. Laisser les États membres libres sur cette question risque donc de rendre encore la recherche biomédicale avec des personnes âgées vulnérables encore plus difficile, surtout lorsque les essais seront multinationaux.

Et pourtant, le Parlement européen avait attiré l'attention des États membres et du Conseil dans sa résolution de 2011, les encourageant à « promouvoir une réflexion et une démarche éthique par rapport aux malades pour garantir la permanence et le respect de la personne humaine, et à lancer une réflexion sur le statut juridique de la personne souffrant de maladies neurodégénératives afin d'encadrer juridiquement le champ de la privation de liberté et de la protection juridique du malade »¹¹², là encore, en vain.

3.2.1.2 Conseil de l'Europe

Outre les majeurs incapables et les mineurs¹¹³, le Conseil de l'Europe reconnaît, dans le cadre des soins, une situation intermédiaire pour les personnes capables souffrant d'un trouble mental¹¹⁴. Pour pouvoir traiter la personne sans son consentement, il faut qu'il y ait altération des facultés mentales, que l'intervention ait comme but de traiter précisément ce trouble mental, et que l'absence de traitement soit préjudiciable à sa santé¹¹⁵. Ainsi, même s'il était techniquement possible de conduire des recherches sur des personnes souffrant d'un trouble mental sans leur

¹⁰⁸ Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Préambule, Considérant 31.

¹⁰⁹ En effet, l'article 10 traitant des personnes vulnérables mentionne les mineurs, les majeurs incapables, les femmes enceintes, les groupes ou sous-groupes spécifiques de participants, et enfin les personnes inconscientes en situation d'urgence. *Ibid.*, Article 10.

¹¹⁰ *Ibid.*, Article 34.

¹¹¹ *Ibid.*

¹¹² Union européenne, Résolution du Parlement européen du 19 janvier 2011, *op. cit.*, §59.

¹¹³ Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.*, Articles 6 et 17.1.

¹¹⁴ *Ibid.*, Article 7.

¹¹⁵ *Ibid.*, Article 7.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

consentement, ces cas se borneraient aux situations rares dans lesquelles les essais cliniques constituent la dernière option de traitement possible pour améliorer la santé du patient. En outre, cette option n'est que spéculative puisque la Convention d'Oviedo ne prévoit pas de dispositions spécifiques pour les personnes capables souffrant d'un trouble mental dans le cadre des recherches. Par conséquent, s'il l'on s'en tient au chapitre V de la Convention d'Oviedo sur la recherche scientifique, il n'est pas certain de savoir dans quelle catégorie classer les personnes âgées vulnérables.

Le Protocole additionnel sur la recherche biomédicale fait référence à la « personne en situation de faiblesse »¹¹⁶ pour laquelle « des pressions très légères suffiront à vaincre sa volonté et à lui donner le sentiment qu'elle a l'obligation de donner son accord, même si tel n'est pas son souhait »¹¹⁷. Il distingue ainsi les personnes en situation de faiblesse des « personnes vulnérables ou en état de dépendance »¹¹⁸. Malheureusement encore, cette vulnérabilité n'est pas reconnue jusqu'au point de mentionner les vulnérabilités dues à des troubles cognitifs ou à des maladies psychiatriques ou neurologiques, ni au point pour les personnes âgées vulnérables de se voir reconnaître un statut spécifique. L'omission de cette particularité de la majeure partie des personnes âgées est d'autant plus étonnante que les législateurs européens ont en revanche pris le soin d'ajouter des catégories de personnes qui bénéficient d'une protection spécifique : les femmes enceintes, les patients en situation d'urgence et les personnes privées de liberté¹¹⁹.

3.2.2 Le traitement prospectif du consentement de la personne âgée vulnérable

Le droit de l'Union européenne comme celui du Conseil de l'Europe énoncent les règles essentielles qui entourent le régime du consentement éclairé, mais les conditions précises de son obtention relèvent des compétences nationales des États. L'étude du consentement de la personne âgée vulnérable n'y est ici donc que prospective. En effet dans un premier temps, nous étudierons les seules dispositions indirectement transposables à la situation des personnes âgées vulnérables (mais capables) : celles relatives à la promotion de l'auto-détermination du participant incapable (3.2.2.1). Dans un second temps, nous étudierons le statut d'éventuelles directives anticipées utilisées en matière de recherche (3.2.2.2).

3.2.2.1 L'auto-détermination du participant incapable

Le participant incapable est dépendant de la décision de son représentant légal¹²⁰, mais les textes européens imposent parfois de le faire participer puisqu'il doit « dans la mesure du possible »¹²¹ être associé à la procédure, et son refus doit être respecté¹²². Toutefois, la formule apparaît trop vague pour pouvoir guider les États membres vers une harmonisation des législations, notamment

¹¹⁶ *Ibid.*, Article 12.

¹¹⁷ Conseil de l'Europe, Rapport explicatif au Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 12, § 62.

¹¹⁸ Cependant en lisant le rapport explicatif, on constate que la distinction entre vulnérabilité et état de dépendance n'est pas bien établie, la définition donnée de la vulnérabilité semblant englober l'état de dépendance, tout en étant explicitement séparée. *Ibid.*, Article 12, § 67 et – 69.

¹¹⁹ Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.*, respectivement les articles 18, 19 et 20.

¹²⁰ Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Article 31; Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.* Article 17. NB : Cependant, selon le Conseil de l'Europe, l'avis du médecin prévaudrait sur celui du représentant légal s'il estime la décision contre l'intérêt du patient incapable. Il reviendrait aux États de prévoir des recours appropriés pour ces situations. Rapport explicatif à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.*, Article 6, § 48.

¹²¹ Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.* Article 6.3 ; Voir aussi Conseil de l'Europe, Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 15.1.iii ; Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Article 31.3.

¹²² Conseil de l'Europe, Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.* Article 17.1.v ; Voir aussi Conseil de l'Europe, Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 15.1.v ; Union Européenne, Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Article 31.1.c.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

sur la manière dont on évalue si la personne est en mesure de participer à la décision et de se forger une opinion, laissant peu d'indices sur la marche à suivre avec des patients capables mais atteints de fragilité cognitive ou de démence.

Le Conseil de l'Europe donne un peu plus de détails que l'Union en la matière. Par exemple le rapport explicatif de la Convention d'Oviedo indique que le participant incapable doit donner son consentement s'il est dans une phase d'amélioration de sa condition¹²³. Cela pourrait être utile notamment pour les maladies psychiatriques, mais aussi et surtout pour les troubles cognitifs où les phases de lucidité alternent avec des phases de confusion. Malheureusement cette interprétation ne trouve aucun écho explicite dans le texte même de la Convention, notamment aucune obligation de réévaluer la capacité de décision du patient incapable. En revanche, le Protocole additionnel oblige implicitement à s'adapter aux capacités des participants en exigeant une information « adéquate, sous une forme compréhensible », exigence à laquelle le rapport explicatif du Protocole semble donner une dimension supérieure. Ainsi, sans figurer explicitement dans le Protocole additionnel, est amplement décrite dans le rapport explicatif toute une série de moyens pour pallier à diverses lacunes et faiblesses des participants potentiels comme l'usage de technologies audio-visuelles, l'allongement des délais de réflexion, l'adaptation aux troubles sensoriels ou au manque d'éducation¹²⁴... Il est cependant dommage que les troubles cognitifs ne soient pas traités, laissant encore sans réponse la question de la protection pratique de la vulnérabilité décisionnelle de la plupart des personnes âgées.

3.2.2.2 Les directives anticipées

Harmoniser les législations européennes sur ce point paraît presque impossible au vu des divergences entre droits nationaux sur ce sujet – par exemple en matière de fin de vie – et de l'absence de compétence du droit européen en la matière. Par conséquent, la position des institutions européennes reste floue. Ni le Conseil de l'Europe, ni l'Union n'autorisent explicitement les directives anticipées en matière de recherches. Pis encore pour le Conseil de l'Europe, le représentant légal n'a même pas l'obligation de respecter les « souhaits précédemment exprimés » par le participant, mais seulement de les « prendre en compte »¹²⁵.

Quant au nouveau Règlement UE 536/2014, il n'exclue pas explicitement les directives anticipées : « Dans le cas de participants incapables qui n'ont pas donné leur consentement éclairé ou qui n'ont pas refusé de le faire avant la survenance de leur incapacité, un essai clinique ne peut être conduit que si (...) »¹²⁶. Si on peut aisément conclure qu'une directive anticipée négative aurait valeur de refus opposable au représentant légal, la question d'une directive anticipée positive pose plus de problèmes¹²⁷. En outre, il resterait à déterminer quel régime s'appliquerait alors : celui des participants capables ou incapables, puisque le sujet devenu incapable a consenti à la recherche en tant que personne capable¹²⁸.

4 Conclusion

Réglementer la recherche biomédicale sur les personnes âgées vulnérables implique des complexités pratiques auxquelles les textes européens ne sont pas encore adaptés. Afin de promouvoir la qualité de leurs soins de santé, la doctrine médicale et éthique démontre que les

¹²³ Rapport explicatif à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *op. cit.*, Article 6, § 43.

¹²⁴ Conseil de l'Europe, Rapport explicatif au Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 13, § 72.

¹²⁵ Conseil de l'Europe, Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 15.1.iv.

¹²⁶ *Ibid.*, Article 31.1.

¹²⁷ Andorno R., Gennet É., Jongsma K. et Elger B., « Integrating Advance Research Directives into the European Legal Framework », *op. cit.*

¹²⁸ Certains auteurs disent que c'est le cas : Lötjönen S., « Medical research on patients with dementia – the role of advance directives in European legal instruments », *European Journal of Health Law*, Vol. 13, n°3, 2006, p. 246.

GENNET É. & KRESSIG R., « Les personnes âgées vulnérables dans les recherches biomédicales: quelles réponses du droit européen ? », *Journal International de Bioéthique*, Vol. 27, n°3, 2016, pp. 117-143.

personnes âgées physiquement fragiles doivent – au lieu d'en être exclues – être incluses systématiquement dans les recherches biomédicales, avant et/ou après la mise sur le marché du médicament. Or le droit européen offre des réponses très inégales à ce besoin. Le droit du Conseil de l'Europe est totalement silencieux en la matière, tandis qu'en droit de l'Union européenne, les discussions au sein de l'Agence européenne du médicament n'ont pas suffi à faire intégrer de mesure spécifique aux personnes âgées dans le nouveau Règlement. Quant à la promotion de l'autonomie des personnes âgées, c'est surtout la doctrine médicale qui va alerter sur les challenges particuliers que représentent la fragilité cognitive, les maladies psychiatriques ou les démences comme la maladie d'Alzheimer. La plupart du temps, les personnes âgées ont une capacité de décision réduite sans encore bénéficier de protection juridique. Étonnamment, les lignes directrices éthiques ainsi que le droit européen sont plutôt manichéens et peu sensibles aux stades qui précèdent l'incapacité juridique. Une grande part de participants potentiels se trouve exclue de fait, là où des procédés intermédiaires pourraient encore être établis.

Les solutions à apporter à ces deux problématiques devront être liées : favoriser voire inciter l'inclusion des personnes âgées fragiles dans les essais cliniques nécessite d'aménager des solutions pour le consentement des personnes âgées atteintes de fragilité cognitive, de la maladie d'Alzheimer, autres démences ou maladies psychiatriques, que ce soit par l'assistance et la promotion de leur capacité de décision, ou par des directives anticipées. Si ces questions relèvent des compétences nationales des États, la problématique est commune à l'Europe et la réunion d'un nombre suffisant de participants âgés pour des tests cliniques présente un caractère nécessairement transfrontière¹²⁹. L'implication du législateur européen est indispensable pour, si ce n'est imposer des règles communes, au moins donner une impulsion dans le sens d'une meilleure inclusion des personnes âgées dans les recherches biomédicales, et d'une meilleure promotion de leur autonomie.

¹²⁹ Par exemple pour la maladie d'Alzheimer et autres démences, le Parlement européen énonce : « Considérant qu'il s'impose désormais de plus en plus clairement à l'esprit que l'incidence de maladies neurodégénératives sur la population européenne est d'une ampleur telle qu'aucun État membre n'est capable d'y faire face seul, et qu'il est donc nécessaire de renforcer puissamment dans les États membres et dans l'Union européenne la coopération et la coordination des efforts de recherche clinique innovante et pluridisciplinaire portant sur les causes, la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer, ainsi que le partage de l'information et le niveau d'investissement financier dans ce domaine, afin de lutter contre les maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer, devenues un défi majeur pour les sociétés européennes ». Union européenne, Résolution du Parlement européen du 19 janvier 2011, *op. cit.*, §J et §M.