



Journées  
Francophones  
de Nutrition

REIMS  
7 - 9 décembre 2011

# **Forum de recherche clinique**

## **Prise en compte des aspects éthiques et juridiques**

**René Chioléro**



# L'éthique biomédicale et de la recherche: une démarche récente

- ✓ Ethique biomédicale: centrée sur des codes déontologiques jusque dans la 2<sup>e</sup> moitié du 20<sup>e</sup> s.
- ✓ 1945: découverte des recherches effectuées par médecins nazi → procès de Nuremberg → code de Nuremberg
- ✓ Aucun effet sur les recherche médicales effectuées en occident: le chercheur est la personne la plus qualifiée pour évaluer la valeur éthique de ses recherches  
*« Quand l'enjeu de la partie est la prévention ou la guérison d'un mal, s'en remettre au savant est la seule ressource, la seule morale. La solution ne relève que d'un tribunal, celui de la conscience de l'expérimentateur,  
Charles Nicolle, 1934 »*

# The New England Journal of Medicine

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

*Reprinted from pages 1354-1360.*

## SPECIAL ARTICLE

### ETHICS AND CLINICAL RESEARCH\*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

## **50 recherches jugées comme non éthiques: information, consentement, risques et dommages**

- Injections de cellules cancéreuses à des personnes âgées en institution
- Injecter le virus de l'hépatite à de jeunes résidents d'un hôpital psychiatrique pour créer un vaccin
- Utilisation d'un cathéter de l'oreillette gauche sans information aux sujets ni consentement
- Priver de pénicilline des soldats d'un groupe témoin, souffrant d'affection aiguë à streptocoques

# Tuskegee syphilis experiment

Etude conduite de 1932 à 1972 en Alabama chez 600 métayers noirs pauvres

- 399 avec syphilis, non traités, non informés, soins gratuits
- 201 contrôles, sans syphilis

Nombreuses publications dans les journaux médicaux réputés

# Tuskegee syphilis experiment

Etude conduite de 1932 à 1972 en Alabama chez 600 métayers noirs pauvres

- 399 avec syphilis, non traités, non informés, soins gratuits
- 201 contrôles, sans syphilis

Nombreuses publications dans les journaux médicaux réputés

- Caldwell, J. G; E. V. Price, et al. (1973). "Aortic regurgitation in the Tuskegee study of untreated syphilis". *J Chronic Dis* 26 (3): 187–94
- Kampmeier, R. H. (1972). "The Tuskegee study of untreated syphilis". *South Med J* 65 (10): 1247–51.
- Rockwell, D. H.; A. R. Yobs, et al. (1964). "The Tuskegee Study of Untreated Syphilis; the 30th Year of Observation". *Arch Intern Med* 114: 792–8
- Schuman, S. H.; S. Olansky, et al. (1955). "Untreated syphilis in the male negro; background and current status of patients in the Tuskegee study.". *J Chronic Dis* 2 (5): 543–58.

# Tuskegee syphilis experiment

1972: arrêt de l'étude, suite à une fuite dans la presse

- ✓ Scandale
- ✓ Réaction des autorités politiques américaines
- ✓ Responsables du NIH → Institutional Review Boards
- ✓ Office of human research protection
- ✓ 1973 National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioural research → *Belmont Report*

# Les normes nationales et internationales

- ✓ 1947 Code de Nuremberg
- ✓ 1948 Charte des droits de l'homme
- ✓ 1964 Déclaration d'Helsinki (*OMS*, révisée 6 fois, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008)
- ✓ 1979 The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research

# Le code de Nuremberg (*les juges*): 10 règles fondamentales

## Le respect du sujet de recherche

1. Consentement volontaire (R1)
2. La recherche doit éviter
  - toute souffrance et tout dommage non nécessaires (R4)
  - tout risque de provoquer blessures, invalidité ou la mort (R7)
3. Le sujet doit demeurer libre de se retirer de la recherche (R9)
4. La recherche doit s'inscrire dans une démarche scientifique rigoureuse (R3, R3, R8)

## Les responsabilités du chercheur

1. Devoir d'informer exactement et complètement (R1)
2. Le chercheur ne doit pas effectuer une recherche si
  - les résultats attendus ne concourent au bien de l'humanité (R2)
  - elle fait courir des risques (mort, invalidité) (R5)
  - les risques encourus ne devront jamais excéder les bénéfices escomptés (R6)
3. Le chercheur doit interrompre la recherche si sa continuation peut faire des torts au sujet (R10)
4. La démarche scientifique exige que:
  - le projet de recherche s'inscrive dans un cadre établi (R2), par des chercheurs qualifiés (R8)



# Déclaration d'Helsinki (OMS): principes essentiels

## A. Introduction

1. Mission première du médecin: « préserver la santé → bien-être du sujet est un impératif »
2. Nécessité de recourir à l'expérimentation → progrès
3. Etablir des normes éthiques garantissant le respect de l'être humain, la protection de leur santé et de leurs droits

# Déclaration d'Helsinki (OMS): principes essentiels

## **B. Principes fondamentaux applicables à toute recherche**

1. Protection de la vie, la santé, la dignité de la personne
2. Rigueur scientifique
3. Exigences éthiques concernant
  - Le contenu du protocole
  - Compétences et responsabilités du chercheur
  - Risques et contraintes
  - Information
  - Le comité d'éthique de la recherche
  - Les auteurs de publications scientifiques

# L'éthique biomédicale et de la recherche: une démarche récente

- **1979: Belmont Report** « *Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research* »
- L'éthique de recherche est une affaire publique
- Institutionnalisation des commissions d'éthique de la recherche
- 3 principes d'éthique pour la recherche biomédicale (3 piliers)
  - **Respect de la personne, autonomie, protection des personnes vulnérables**
  - **Bienfaisance, non malfaisance: protection, minimiser les risques**
    - faire le plus grand bien en évitant douleur et souffrance
  - **Justice: équité, distribution équitable des fardeaux et ressources**

# **Directives du parlement européen sur l'application de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques**

1. Protection des participants
2. Essais sur les mineurs
3. Essais sur les incapables majeurs
4. Comité d'éthique
5. Avis unique

# The European clinical trials directive and its impact on critical care and emergency research

Katy Robinson<sup>a</sup> and Peter J.D. Andrews<sup>b,c</sup>

Current Opinion in Critical Care 2011,  
17:141–145

## Le consentement chez le patient incapable (art. 5, legal representative)

Le représentant légal: nombreux régimes différents (régulations nationales)

1. Avec une hiérarchie familiale précise: Be, H, NL, N
2. Avec une hiérarchie de proches définis: F
3. Sans définition claire (famille ou proche): SP
4. La personne la plus proche: S, un proche: F
5. Quiconque est en position de le faire et accepte: England
6. Désignation par le juge: Au, Ger, I

# Les 2 fonctions de l'éthique biomédicale

L'éthique:

- ✓ **Fonction normative**, régulatrice → principes universels, règles, déontologie (Nuremberg, Helsinki, etc.)
- ✓ **Fonction réflexive** → intégrer les enjeux aux niveaux politique, social, collectif, économique
  - interdisciplinaire,
  - débat
  - bénéficiaire des progrès et innovations, sans les subir
  - humanisme médical: dépasser l'intérêt purement scientifique

# **Aspects éthiques et juridiques**

La recherche nutritionnelle

Conforme aux standards éthiques?

# Early *Versus* Late Enteral Feeding of Mechanically Ventilated Patients: Results of a Clinical Trial

JPEN 2002

Emad H. Ibrahim, MD\*; Lisa Mehringer, RD†; Donna Prentice, MSN†; Glenda Sherman, RN†;  
Robyn Schaiff, PharmD‡; Victoria Fraser, MD§; and Marin H. Kollef, MD\*

Etude prospective, contrôlée, non randomisée, non aveugle (comparaison jours pairs vs impairs)

But: comparer NE précoce (objectif 25 kcal/j) VS tardive (~ 200 kcal/j pdt 5 j puis NE isocalorique) chez des patients de réanimation médicale, en ventilation mécanique

- NE par SNG, bolus toutes les 4h, en commençant avec 60 ml, augmentés de 60 ml chaque 12 h
- contrôle résidus (< 150 ml), → N jéjunale si 3 bolus consécutifs retenus

150 patients enrôlés:

Accord commission d'éthique, consentement



# Early Versus Late Enteral Feeding of Mechanically Ventilated Patients: Results of a Clinical Trial

JPEN 2002

Emad H. Ibrahim, MD\*; Lisa Mehringer, RD†; Donna Prentice, MSN‡; Glenda Sherman, RN‡; Robyn Schaiff, PharmD‡; Victoria Fraser, MD§; and Marin H. Kollef, MD\*

TABLE IV  
Clinical outcomes

Variable	Early-feeding group (n = 75)	Late-feeding group (n = 75)	p value
Ventilator-associated pneumonia, n (%)	37 (49.3)	23 (30.7)	.020
<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea, n (%)	10 (13.3)	3 (4.0)	.042
Intensive care unit days	13.6 ± 14.2	9.8 ± 7.4	.043
Antibiotic days*	12.4 ± 9.9	7.5 ± 6.1	<.001
Hospital mortality, n (%)	15 (20.0)	20 (26.7)	.334

\*During the intensive care unit stay.

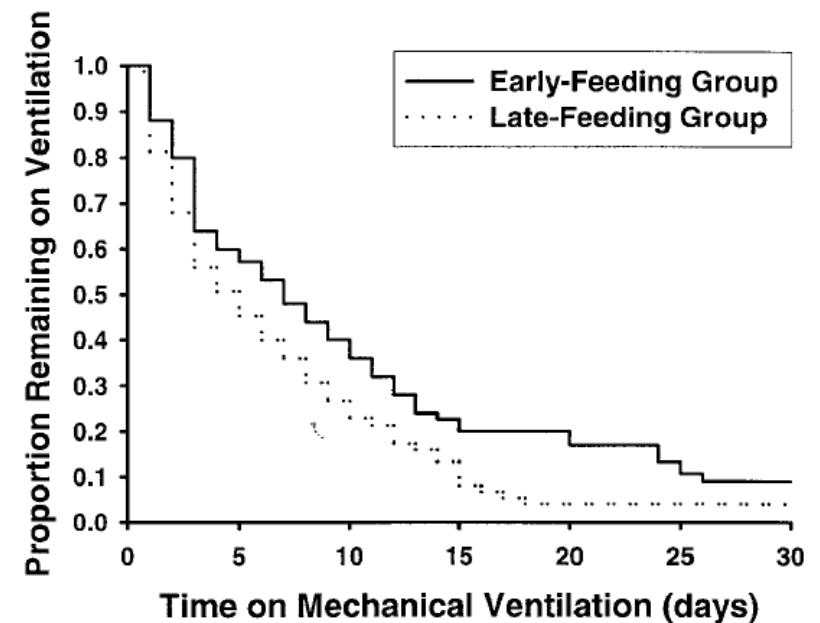


FIG. 3. Kaplan-Meier curves comparing the probability of remaining on mechanical ventilation for patients in the early-feeding group and the late-feeding group.

# Early Versus Late Enteral Feeding of Mechanically Ventilated Patients: Results of a Clinical Trial

JPEN 2002

Emad H. Ibrahim, MD\*; Lisa Mehringer, RD†; Donna Prentice, MSN†; Glenda Sherman, RN†; Robyn Schaiff, PharmD‡; Victoria Fraser, MD§; and Marin H. Kollef, MD\*

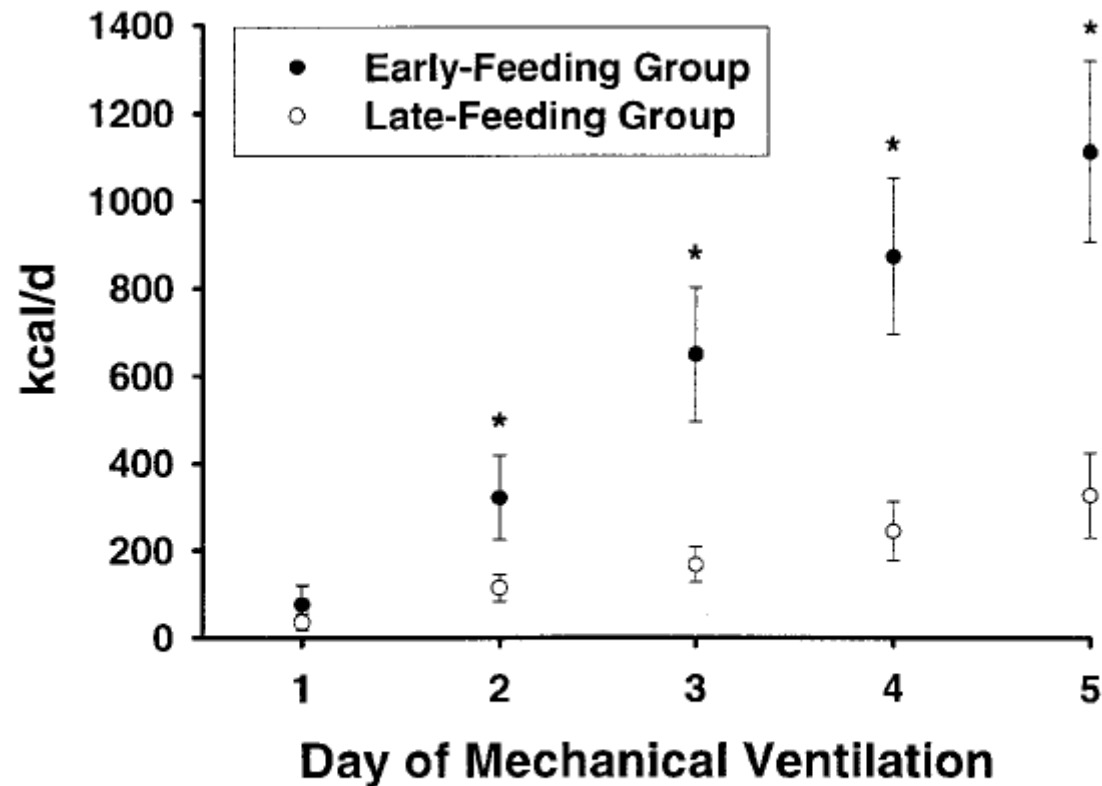


FIG. 1. Kilocalories delivered to patients in the early-feeding group and the late-feeding group during the first 5 days of mechanical ventilation. \* $p < 0.05$ .

## **Questions et problèmes**

1. Etude « quasi » randomisée: pourquoi non randomisée ? → réduit la valeur scientifique
2. Technique de NE semble inadéquate (bolus ig).
  - inefficace (couverture de 28% des besoins caloriques dans le group NEP!)
  - associée avec une très haute incidence de pneumonies liées au ventilateur: risque méconnu
3. Les 2 groupes sont insuffisamment nourris selon les critères actuels

**La recherche doit s'inscrire dans une  
démarche scientifique rigoureuse,  
avec des chercheurs confirmés**

# Evidence-based nutrition support in the intensive care unit: an update on reported trial quality

Gordon S. Doig<sup>a</sup>, Fiona Simpson<sup>b</sup> and Elizabeth A. Sweetman<sup>c</sup>

Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2009, 12:201–206

## 19 publications récentes évaluées dans une étude meta-épidémiologique sur leur qualité scientifique

- Outcome avec un impact clinique: 16/19
- Processus de blinding: 11/19
- Maintien d'une allocation cachée (allocation concealment): 2/19, unclear 16, no 1
- Intention to treat analysis: 11/19

### **Allocation concealment**

‘Allocation concealment’ refers to the process used to protect clinicians and researchers from deciphering the upcoming ‘order’ in which patients will be assigned to treatment or control groups. Maintaining allocation concealment (masking treatment order) ensures that researchers or clinicians cannot predict or influence which treatment a specific patient will receive [46,47]. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement specifically requires that all clinical trials report details of the specific method that was used to mask the randomization sequence [48].

Most of the recently published nutrition trials are ‘unclear’ with regard to the methods used to maintain allocation concealment. This is concerning. Trials that fail to report how allocation concealment was maintained have been shown to overestimate treatment benefits by up to 40% [46]. We strongly recommend that details of

# Enteral *Versus* Parenteral Feeding

Ann Surg 1992;215: 503

## *Effects on Septic Morbidity After Blunt and Penetrating Abdominal Trauma*

KENNETH A. KUDSK, M.D., MARTIN A. CROCE, M.D., TIMOTHY C. FABIAN, M.D., GAYLE MINARD, M.D.,

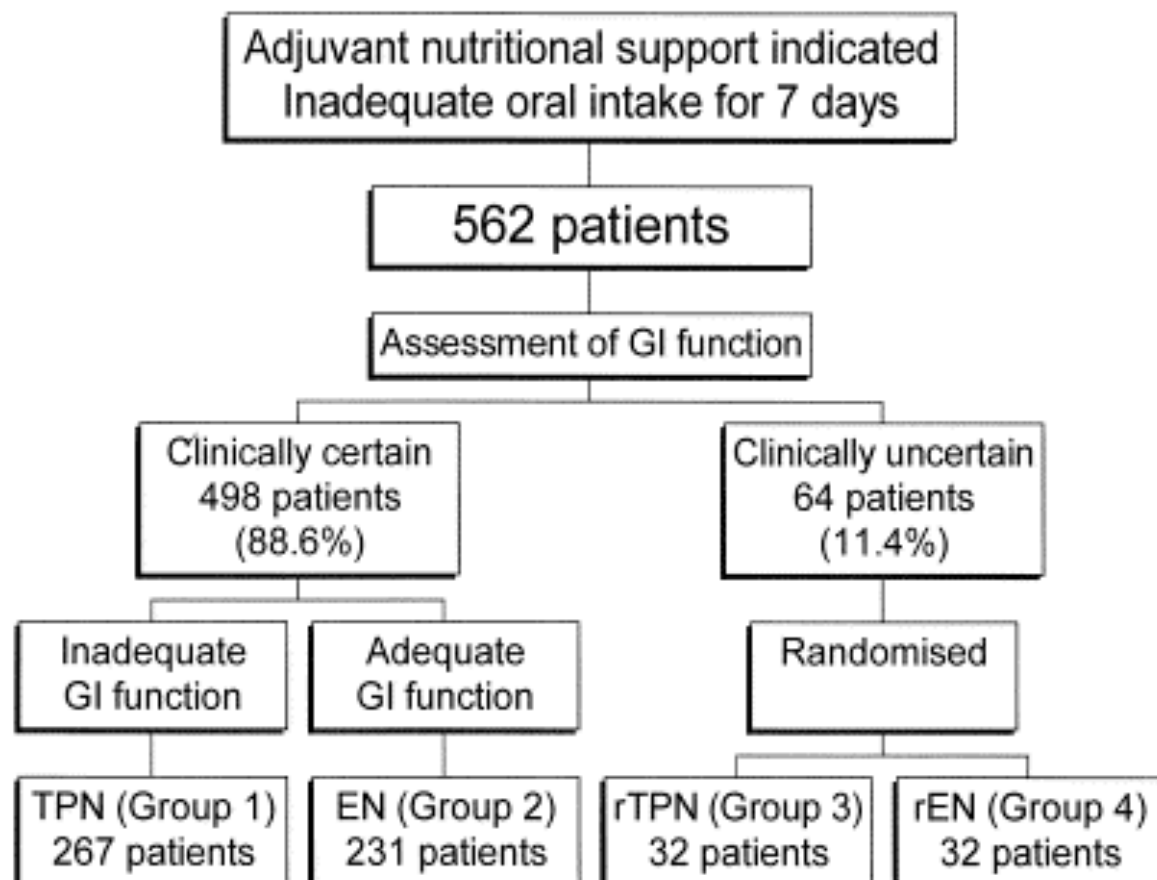
RCT: 98 patients with major abdominal trauma requiring laparotomy  
Randomized to early EN (jejunostomy) vs early TPN (within 24hrs of surgery)  
Goal: 30 – 35 kcal/kg/d & 1.5 – 2 g protein/kg/d

	<b>ENT (n=51)</b>	<b>TPN (n=45)</b>	<b>P</b>
All septic complications	8 (16%)	26 (58%)	< 0.01
Pneumonia	6 (12%)	14 (31%)	0.02
Abdominal abscess	1 (2%)	6 (13%)	0.04
Line sepsis	1 (2%)	6 (13%)	0.05
Frequency of infections			0.02

## Enteral Versus Parenteral Nutrition: A Pragmatic Study

Nicholas P. Woodcock, FRCS, Dietmar Zeigler, FRCS, M. Diane Palmer, BSc, RGN,  
Paul Buckley, FRCA, Charles J. Mitchell, FRCP,  
and John MacFie, MD, FRCS

*From the Combined Gastroenterology Unit, Scarborough Hospital, Scarborough, UK*







**La nutrition est-elle une science?**

**Xavier Leverage**

**Montpellier, 2007, 25<sup>e</sup> congrès  
annuel de la SFNEP**

**Consentement éclairé  
Révision par une commission  
d'éthique agréée**

# Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients

*World J Gastroenterol* 2006; 12(15): 2441-2444

Guo-Hao Wu, Zhong-Hua Liu, Zhao-Han Wu, Zhao-Guang Wu

Randomized controlled study, 468 malnourished patients requiring abdominal surgery for gastro-intestinal cancer. 7 d preop. + 7 d postoperative artificial nutrition, combined

CE a approuvé l'étude  
Pas de consentement éclairé?

- Mortality:  
2.1 vs 6.0,  $p = 0.003$
- Complications:  
18.3 vs 33.5%,  $p = 0.012$

	Complications in PN or EN group		
	PN group ( $n = 160$ )	EN group ( $n = 75$ )	<i>P</i>
No. of septic complications	25	10	0.36
Mean No. of complications per patient ( $\pm$ SE)	0.22 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.04	0.19
Mean No. of complications per infected patient ( $\pm$ SE)	1.33 $\pm$ 0.05	1.26 $\pm$ 0.06	0.22

PN: parenteral nutrition; EN: enteral nutrition.

# Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients

*World J Gastroenterol* 2008 April 21; 14(15): 2434-2439

Bin Liang, Shan Wang, Ying-Jiang Ye, Xiao-Dong Yang, You-Li Wang, Jun Qu, Qi-Wei Xie, Mu-Jun Yin

---

## ***Patients***

Forty-two patients with colon or rectal cancer staging TNM I -III undergoing radical resection who gave their written, informed consent to participate in the study, were prospectively enrolled from May 2002 to October 2003. After surgery, patients were randomly assigned to receive total parenteral nutrition (TPN) supplemented with soybean oil (SO) or SO + fish oil (FO). One patient withdrew because of the unresectable disease. The clinical characteristics of the two groups of patients are summarized in Table 1.

Comité éthique de la recherche ?

**La recherche doit éviter toute souffrance, tout dommage et risques non nécessaires.**

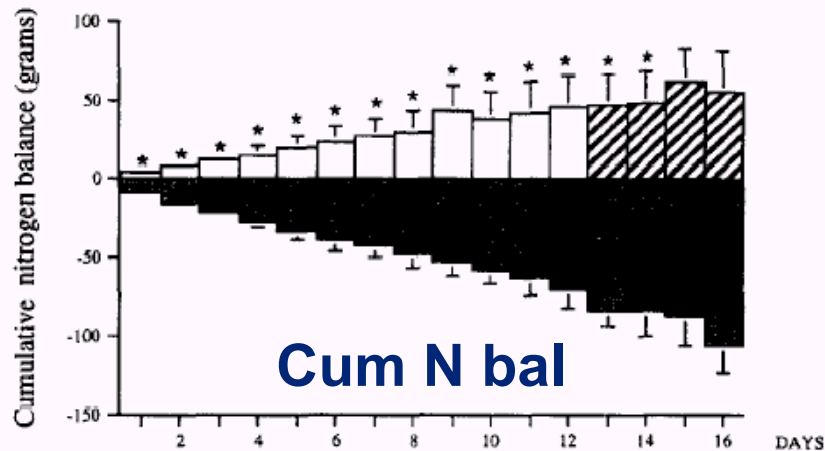
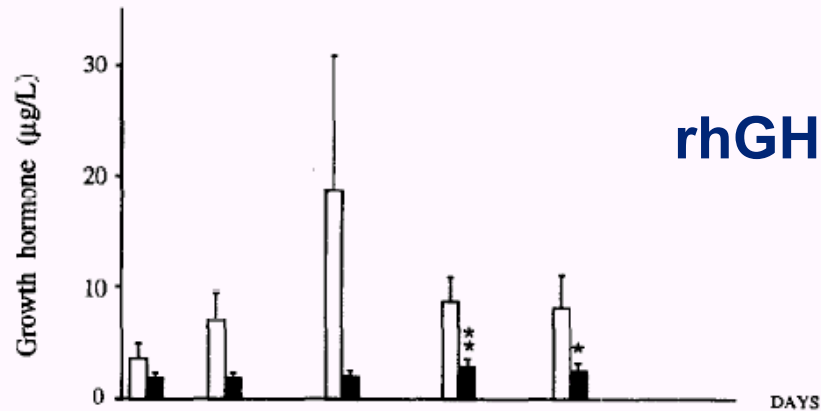
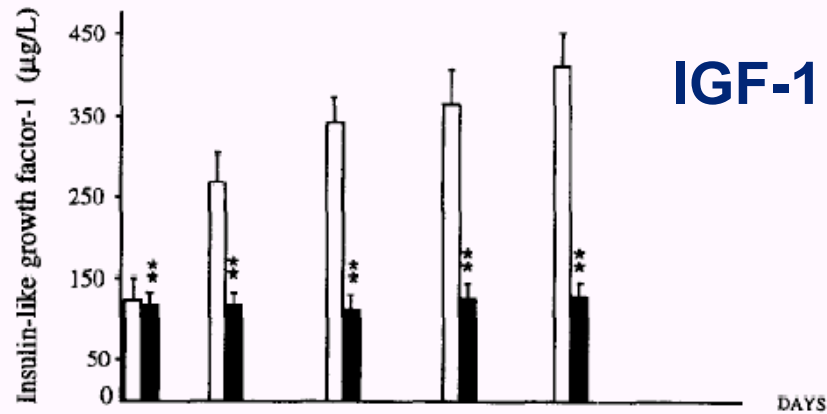
**La mission première du médecin:  
« préserver la santé: le bien-être du sujet est un impératif »**

Agis de tel sorte que tu traites l'humanité,  
aussi bien dans ta personne que dans la  
personne de tout autre, toujours en même  
temps comme une fin et jamais simplement  
comme un moyen

*(Emmanuel Kant, Métaphysique des mœurs)*

# Growth hormone therapy in the ICU

*Jolliet & Pichard, Nutrition 1997; 13: 815*



**0.14 mg/kg/d rhGH vs placebo during 12-d in 20 pats on mechanical ventilation**

## INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS

JUKKA TAKALA, M.D., PH.D., ESKO RUOKONEN, M.D., PH.D., NIGEL R. WEBSTER, M.D., MICHAEL S. NIELSEN, M.D.,  
DURK F. ZANDSTRA, M.D., GUY VUNDELINCKX, M.D., AND CHARLES J. HINDS, M.D.\*

532 critically ill patients on mechanical ventilation, randomized to rGH  
*versus* placebo into 2 multicenter trials

	<u>Finish study</u>		<u>European study</u>	
	rGH	Placebo	rGH	Placebo
In hospital mortality	39%	20***	44	18***
6-month mortality	43%	23***	52	25***

\*\*\* p < 0.001

**Mortality doubled in all patients categories:** cardiac failure, abdominal surgery,  
multiple trauma, respiratory failure

***N Engl J Med 1999; 341: 785***



# INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS

JUKKA TAKALA, M.D., PH.D., ESKO RUOKONEN, M.D., PH.D., NIGEL R. WEBSTER, M.D., MICHAEL S. NIELSEN, M.D.,  
 DURK F. ZANDSTRA, M.D., GUY VUNDELINCKX, M.D., AND CHARLES J. HINDS, M.D.\*

532 critically ill patients on mechanical ventilation  
 versus placebo

Both studies were approved by the local ethics committees and  
 were performed in accordance with the Declaration of Helsinki.  
 Informed consent was obtained from each patient or the next of  
 kin. Overall mortality and adverse events were monitored contin-  
 uously throughout the studies.

In hospital mortality	Study	Placebo
44	23***	18***
52		25***

\*\*\* p < 0.001

all patients categories: cardiac failure, abdominal surgery,  
 pneumonia, respiratory failure

*N Engl J Med* 1999; **341: 785**

# Safeguarding Patients in Clinical Trials with High Mortality Rates

*AJRCCM 2001; 164:190*

BRADLEY D. FREEMAN, ROBERT L. DANNER, STEVEN M. BANKS, and CHARLES NATANSON

TABLE 1. MORTALITY RATES AND PROBABILITY VALUES FOR CLINICAL TRIALS IN CRITICAL ILLNESS

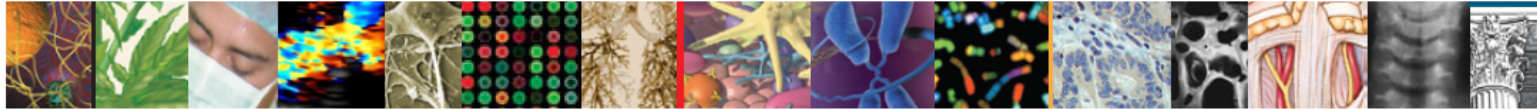
Therapy	Number of Patients	Mortality (%)		p Value	Reference
		Control	Treatment		
HGH*	532	19	42	< 0.001	1
DCLHb	112	17	46	< 0.003	2
L-NMA	797	49	59	< 0.005	3

*Definition of abbreviations:* DCLHb = diaspirin cross-linked hemoglobin; HGH = human growth hormone; L-NMA = L-N-methyl-L-arginine.

\* Two separate multicenter trials were simultaneously conducted, one in Finland (n = 247) and the other multinational involving several European countries (n = 285).

**No pilot study. Inaccurate method to perform interim analysis and monitor toxicity (analysis after enrolling 170 + 190 pats who had received treatment for 3 d and who had survived at least 2 d after discharge**

**The authors could have enrolled 154 + 228 fewer patients in the study with the same results → this would have prevented 44 unnecessary deaths !**



*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective  
FEBRUARY 25, 2010

## Serving Two Masters — Conflicts of Interest in Academic Medicine

Bernard Lo, M.D.



CHEST

CHEST / 136 / 1 / JULY, 2009

Commentary

TRANSPARENCY IN HEALTH CARE

## The Role of Conflict of Interest in Reporting of Scientific Information

*Richard S. Irwin, MD, FCCP*

# Accuracy of Conflict-of-Interest Disclosures Reported by Physicians

N Engl J Med 2009;361:1466-74.

Kanu Okike, M.D., M.P.H., Mininder S. Kocher, M.D., M.P.H., Erin X. Wei, B.A.,  
Charles T. Mehlman, D.O., M.P.H., and Mohit Bhandari, M.D.

Financial conflicts of interest in biomedical research are associated with numerous potential pitfalls:

- Increased likelihood of positive (pro-industry) results
- Suppression of negative results
- Restrictions on the behaviours of the investigators
- Use of biased study designs

## **CONCLUSIONS**

In this study of self-reported conflict-of-interest disclosure by physicians at a large annual meeting, the rate of disclosure was 79.3% for directly related payments and 50.0% for indirectly related payments.

# Conflit d'intérêts

CI : le jugement d'une personne peut être influencé par des intérêts privés ou personnels

- ✓ CI impliquant des chercheurs  
→ Responsabilités du CER: évaluation complète; retrait du chercheur dans certains cas; suivi éthique strict
- ✓ CI impliquant des membres du CER → retrait temporaire ou permanent
- ✓ CI institutionnel: un CER doit avoir une indépendance administrative et financière

# Funding Food Science and Nutrition Research: Financial Conflicts and Scientific Integrity<sup>1-3</sup>

The International Life Sciences Institute North America Working Group on Guiding

1. Conduct/sponsor research designed according to **high scientific standards**
2. Not offer/accept **remuneration geared to the outcome of a research project**
3. Written agreement insuring that the investigation team has **the freedom to publish the results** within some predefined time
4. Require in publication and presentations **fully disclosure of all financial interests**
5. Guarantee **accessibility to all data and control of statistical analysis**
6. Not participate in **undisclosed paid authorship** arrangement in industry-sponsored publications or presentations.
7. Require that academic researchers make **clear statements of their affiliation** and publish only under the auspices of the contract organizations



# Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient:

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition  
Volume 33 Number 3  
May/June 2009 277-316  
© 2009 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition and Society of Critical Care Medicine  
10.1177/0148607109335234  
<http://jpen.sagepub.com>  
hosted at  
<http://online.sagepub.com>

Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)

## *Authors' Disclosures—Potential Conflicts of Interest*

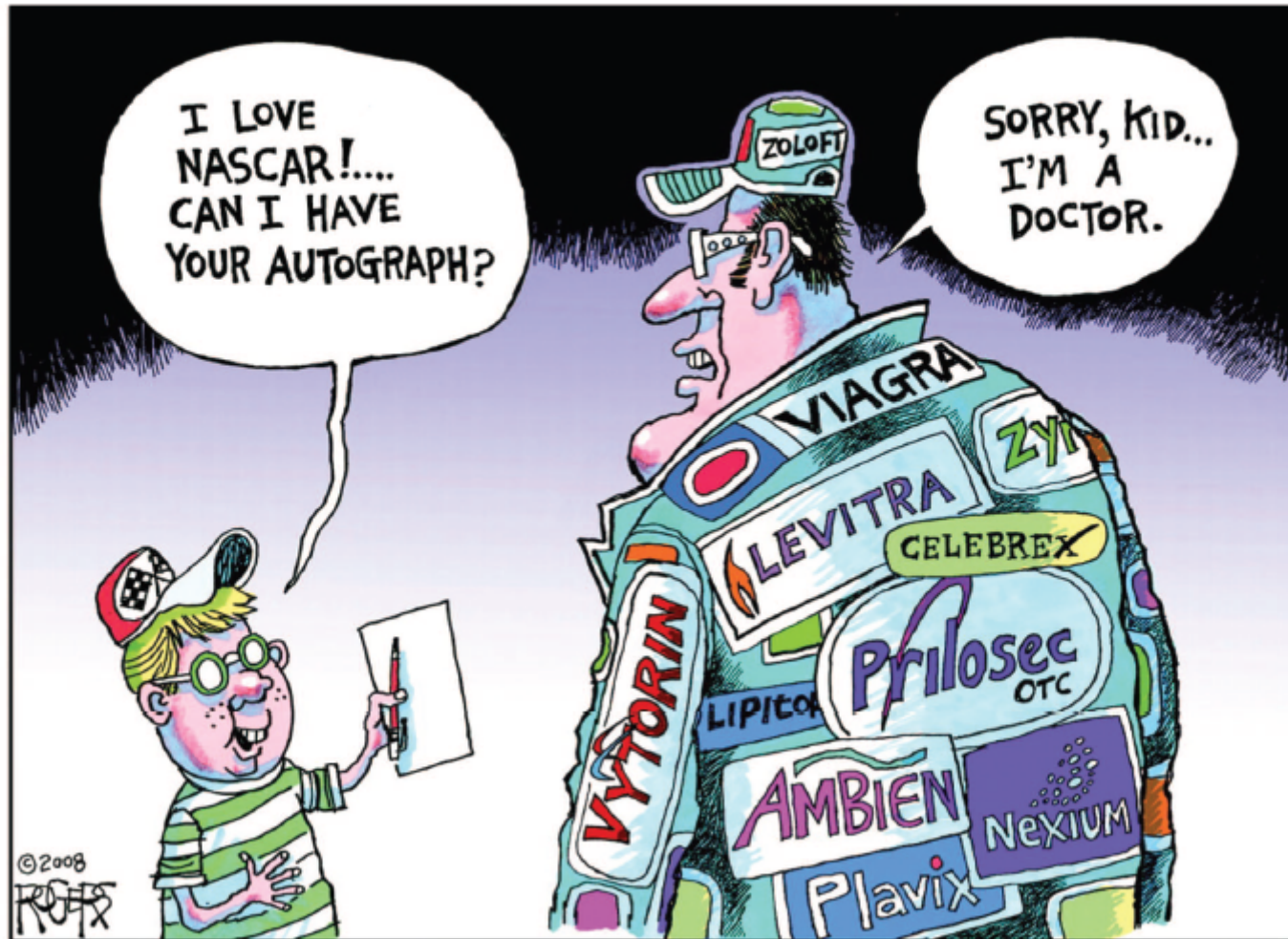
*Speaker's bureaus, consultant fees, or research grants:* Stephen A. McClave, MD (Nestle, Abbott, ACM Technologies, Kimberly-Clark, Microvasive Boston Scientific); Robert G. Martindale, MD (Nestle, Abbott, Merck); Beth Taylor, RD (Nestle); Pamela Roberts, MD (Nestle and Abbott); and Juan Ochoa, MD (Nestle and Abbott).

*Direct financial interest—stock (\$10,000 or more):* none.

*Authors with no relationship to disclose:* Vincent W. Vanek, MD; Gail Cresci, RD; Mary McCarthy, RN, PhD; and Lena M. Napolitano, MD.

# SECOND OPINION

BY ROB ROGERS



©2008  
ROGERS



# **Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome**

Beale R; Bryg DJ; Bihari D J, CCM, 1999, 27: 2799

**There was no evidence of any detrimental effect of immunonutrition.**

The benefit was most marked in the surgical group, and **we recommend that immunonutrition be used in these patients.** Although the results in the other patient subgroups are less clear, there were overall benefits for infection rate, hospital LOS, and ventilator days, **suggesting that any critically ill patient suitable for EN may benefit from immune-enhancing enteral feeds.**

# Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome

Beale R; Bryg DJ; Bihari D J, CCM, 1999, 27: 2799

There was no evidence of an effect of immunonutrition on mortality.

The benefit was most pronounced in patients with severe sepsis, and we recommend that immunonutrition be used in these patients. Although the benefits for infection rate, hospital length of stay, and mortality in these patient subgroups are less clear, suggesting that any benefit for EN may benefit from immunonutrition. Several authors have performed research for Sandoz Nutrition. Enhancing enteral feeds.

Supported, in part, by Sandoz Nutrition. Several authors have performed research for Sandoz Nutrition.

# Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients?

## A Systematic Review of the Evidence

JAMA. 2001;286:944-953

**Table 2.** Randomized Studies Evaluating Immunonutrition in Elective Surgical and Critically Ill Patients\*

Source, y	Methods Score†	Blinding	No. of Patients	Type of Experimental Diet	Isonitrogenous Diets	No./Total (%)		
						Mortality		Infectious
						Experiment	Control	Experiment
<b>Critically Ill Patients</b>								
Cerra et al, <sup>44</sup> 1990¶	8	Yes	20	Impact	No	1/11 (9.1)	1/9 (11.1)	NA
Gottschlich et al, <sup>37</sup> 1990	10	Yes	31	Experimental formula#	Yes	2/17 (11.8)	1/14 (7.1)	NA
Brown et al, <sup>38</sup> 1994	5	No	37	Experimental formula#	Yes	0/19 (0)	0/18 (0)	3/19 (15.8)
Moore et al, <sup>39</sup> 1994	5	No	98	Immun-Aid	No	1/51 (2)	2/47 (4.3)	9/51 (17.6)
Bower et al, <sup>45</sup> 1995¶	9	Yes	296	Impact	Yes	24/153 (15.7)	12/143 (8.4)	86/153 (56.3)
Kudsk et al, <sup>40</sup> 1996	8	Yes	33	Immun-Aid	Yes	1/16 (6.3)	1/17 (5.9)	5/16 (31.3)
Ross Products Division of Abbott Laboratories, 1996**	11	Yes	170	Experimental formula#	Yes	20/87 (23)	8/83 (9.6)	57/87 (65.5)
Engel et al, <sup>41</sup> 1997	6	No	36	Impact	No	7/18 (38.9)	5/18 (27.8)	6/18 (33.3)
Mendez et al, <sup>42</sup> 1997	6	Yes	43	Experimental formula#	Yes	1/22 (4.5)	1/21 (4.8)	19/22 (86.4)
Rodrigo and Garcia, <sup>46</sup> 1997¶	7	No	30	Impact	Yes	2/16 (12.5)	1/14 (7.1)	5/16 (31.3)
Weimann et al, <sup>43</sup> 1998	9	Yes	29	Impact	Yes	2/16 (12.5)	4/13 (30.8)	NA
Atkinson et al, <sup>15</sup> 1998¶	11	Yes	390	Impact	Yes	95/197 (48.2)	85/193 (44)	NA
Galban et al, <sup>16</sup> 2000¶	6	No	176	Impact	Yes	17/89 (19.1)	28/87 (32.2)	39/89 (43.8)

# Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients?

*JAMA. 2001;286:944-953*

A Systematic Review of the Evidence

<u>Postoperative</u>	<u>ICU</u>
Mortality (RR) 0.99, (0.42 to 2.34)	1.18 (0.88 to

1.5

**We cannot recommend immunonutrition to  
all critically ill patients**

## **Consensus Recommendations From the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy**

### **2. Patients who should benefit from early enteral immunonutrition, although there is insufficient data to conclusively recommend IN**

- A. Patients undergoing elective surgery
  - Aortic reconstruction with known COPD and expected prolonged need for mechanical ventilation
  - Major head and neck surgery + malnutrition
- B. Severe head injury (GCS <8 + abnormal CT scan)
- C. Severe burns ( $\geq$  30% 3rd degree)
- D. Ventilator dependent, nonseptic medical and surgical patients at risk of subsequent infectious morbidity

## Consensus Recommendations From the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy

### 2. Patients who should benefit from early enteral immunonutrition, although there is insufficient data to conclusively recommend it

#### A. Patients undergoing elective surgery

- Aortic reconstruction
- Major head and neck surgery

#### B. Severe head trauma (normal CT scan)

#### C. Severe burns (second degree)

#### D. Ventilator dependent, nonseptic medical and surgical patients at risk of subsequent infectious morbidity

I wish to express my sincere appreciation to Eleanor White of Ruder-Finn whose efforts in the development of this summit made it possible; to my co-chair, Dr. Fred Moore, whose insights and advice improved our project immensely; to each of you who gives their time and effort to seriously critique the existing data; and to Novartis Nutrition whose support made this summit possible through an unrestricted educational grant.

prolonged

E1. Immune-modulating enteral formulations (supplemented with agents such as arginine, glutamine, nucleic acid,  $\omega$ -3 fatty acids, and antioxidants) should be used for the appropriate patient population (major elective surgery, trauma, burns, head and neck cancer, and critically ill patients on mechanical ventilation), with caution in patients with severe sepsis.

## Canadian Clinical Practice Guidelines

4.1  
(a)

**Composition of EN:  
Immune Enhancing  
Diets: Diets  
supplemented with  
arginine and other  
select nutrients**

Compared to standard enteral feeds, do diets supplemented with arginine and other select nutrients result in improved clinical outcomes in the critically ill adult patient?

Based on 4 level 1 studies and 17 level 2 studies, we **recommend** that diets supplemented with arginine and other select nutrients\* not be used for critically ill patients.

# Ethique de la recherche: l'histoire continue

L'évolution de l'éthique biomédicale de la recherche reste mal acceptée par de nombreux chercheurs → tensions

- Complexité des règles et procédures
- Valeurs divergentes entre les chercheurs médecins et les commissions d'éthique
- Avancées spectaculaires de la science médicale: génétique, don d'organes et transplantation, neurosciences → les chercheurs sont parfois « décalés » de la société
- Persistance d'une croyance que les chercheurs seuls doivent être les garants de la valeur éthique de la recherche



# Ethique de la recherche: l'histoire continue

L'évolution de l'éthique biomédicale de la recherche reste mal acceptée par de nombreux chercheurs

- Complexité des règles et procédures
- Valeurs divergentes entre chercheurs et les commissions
- Avantages généraux de la recherche, nouveaux médicaments, sont parfois « décalés » de la

**LE CONTRÔLE DE LA VALEUR  
ETHIQUE DE LA RECHERCHE  
RESTE NECESSAIRE**

# Pediatric Heart Transplantation after Declaration of Cardiocirculatory Death

Mark M. Boucek, M.D., Christine Mashburn, B.S.N., Susan M. Dunn, M.B.A.,

- 3 nouveau-nés en attente de Tx cardiaque
- 3 donneurs potentielles, avec défaillance cérébrale grave irréversible  
→ “arrêt cardiaque induit »,
- Approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'hôpital
- Consentement des parents

## **Protocole**

- Arrêt de la VM en salle d'opération, sédation + analgésie i.v.,  
Extubation → patient candidat pour prélèvement si arrêt cardiaque dans les 30 min
- Observation (AC  $\geq$  1.25 min) →

**Résultat → survie à 6 mois 100%**

N Engl J Med 2008;359:709-14.

# Pediatric Heart Transplantation after Declaration of Cardiocirculatory Death

Mark M. Boucek, M.D., Christine Mashburn, B.S.N., Susan M. Dunn, M.B.A.,

- 3 nouveau-nés en attente de Tx cardiaque
- 3 donneurs, avec défaillance cérébrale irréversible  
→ donneurs potentiels "arrêt cardiaque" au moment de l'opération
- Approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital
- Consentement des parents

## Protocole

- Arrêt de la respiration + analgésie i.v.,  
Extubation + arrêt cardiaque  
dans les 30 minutes
- Observation pendant 10 minutes →

**Résultat** → succès 100%

Respect de la vie? De la souffrance, de la mort? de la dignité humaine?  
Balance coût-bénéfice?  
Ethique utilitariste vs du devoir et responsabilité

N Engl J Med 2008;359:709-14.

# Les multiples champs de l'éthique

Toute recherche s'inscrit dans un contexte social et culturel, fait de valeurs et de représentations

→ responsabilité sociale du chercheur

→ l'éthique de la recherche est une affaire de citoyens, une affaire publique

→ rôle des commissions d'éthique de la recherche: représenter la société

→ pas d'approche universelle: différences entre différentes cultures, différents pays

→ tensions parfois entre les chercheurs et la société