

le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent. »

Cette disposition concerne le plus souvent des protocoles dits compassionnels destinés au traitement des malades en fin de vie, atteints par exemple du sida ou d'un cancer en phase terminale, mais elle peut aussi concerner des interventions expérimentales sur des organes vitaux. Mais comment s'assurer que le patient et son entourage comprennent correctement la proposition qui lui est faite ? S'agit-il de tenter un procédé expérimental non encore validé, ou s'agit-il d'un tout nouveau traitement offrant au malade un dernier espoir ?

Peut-on tester avant d'avoir validé ?

Les ambiguïtés sur la nature expérimentale d'un procédé s'aggravent lorsque l'on quitte le cadre très codifié de l'essai clinique pour celui, plus flou, des innovations biomédicales et chirurgicales, dont les exemples plus récents sont la thérapie génique et les greffes de la face et de la main. Un exemple extrême concerne le procédé de fécondation *in vitro* connu sous le sigle d'ICSI, où un spermatozoïde est directement injecté dans un ovocyte. En fait, ce procédé est issu d'un accident de manipulation. La réussite inattendue de ce procédé a conduit à sa très large diffusion, avant même que la preuve de son innocuité, à moyen et à plus long terme, n'ait été établie. Les problèmes que soulèvent ces innovations thérapeutiques font l'objet de peu de recherches, précisément parce qu'elles sont souvent présentées comme des traitements d'avant-garde. Ainsi, le débat concernant les frontières entre recherche et thérapie reste d'actualité avec le risque, cependant,

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Les essais cliniques sont des études d'un médicament ou d'un protocole, menées auprès de volontaires sains et ensuite de malades selon une méthodologie rigoureuse. Ils permettent d'étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi de la nouvelle substance (ou du protocole), et d'identifier les effets indésirables. Ces essais s'échelonnent sur trois phases jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, et sont toujours précédés d'une phase préclinique pour tester sa sécurité d'emploi chez l'animal. Ils sont suivis d'une étape de surveillance prolongée, souvent nommée phase 4, où l'on suit pendant longtemps les

effets de la substance sur une vaste population.

Au cours de la phase 1, on teste la tolérance de la molécule administrée à des doses croissantes à un petit groupe de volontaires sains. On évalue grossièrement son activité pharmacologique. Au cours de la phase 2, on teste la tolérance sur un petit nombre de patients hospitalisés, et on cherche à déterminer la dose optimale pour obtenir le meilleur effet thérapeutique et le moins d'effets secondaires.

Durant la phase 3, on compare la nouvelle molécule avec un traitement existant ou un placebo pour vérifier l'efficacité et la tolérance. L'essai est conduit

sur quelques centaines, voire plusieurs milliers de personnes. On établit les précautions d'emploi et on surveille les risques d'interaction avec d'autres produits. Quand les résultats sont satisfaisants et que l'effet pharmacologique est avéré, le médicament obtient l'autorisation de mise sur le marché.

Après le début de la commercialisation, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS, assure le suivi du nouveau médicament en enregistrant les données de pharmacovigilance qui permettent de confirmer l'adéquation de l'indication et la sécurité du produit, et de dépister d'éventuelles complications rares.

de détourner l'attention des personnes impliquées du principal problème de l'essai clinique : informer le malade, quelle que soit sa situation, y compris sur les points d'incertitude, et convenir avec lui de la meilleure façon de procéder.

Malgré la nouvelle rédaction de la Déclaration d'Helsinki en 2008, la moralité des recherches contre placebo continue à faire l'objet de controverses, notamment lorsqu'il s'agit d'essais dans des pays en développement. Parfois on retrouve l'écho de ces débats dans l'évolution des textes législatifs et réglementaires de différents pays. Mais l'expérience américaine montre qu'il ne suffit pas d'avoir un cadre réglementaire pour garantir une pratique de recherche médicale acceptable. Il est nécessaire d'en savoir plus sur la façon dont ces textes sont reçus, compris et appliqués. Car une personne malade mais aussi son médecin attendent souvent beaucoup – trop ? – d'une offre de soins en constant renouvellement. Les conditions dans lesquelles une personne acceptera de se soumettre à une recherche médicale restent donc le point névralgique de tout système de soins qui bâtit son efficacité et sa fiabilité sur la preuve scientifique. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

S. Joffe et F. Miller, **Bench to bedside : mapping the moral terrain of clinical research**, *Hastings Center Report*, vol. 38, n° 2, pp. 30-42, 2008. Numéro essentiellement consacré à la protection des personnes soumises à des recherches.

J. Kimmelman, **The therapeutic misconception at 25 : treatment, research, and confusion**, *Hastings Center Report*, vol. 37, n° 6, pp. 36-42, 2007.

L. Freedman Ross, **Children in medical research. Balancing protection and access : has the pendulum swung too far?**, *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 47, n° 4, pp. 519-36, 2004.

FG. Miller et H. Brody, **What makes placebo-controlled trials unethical**, *The American Journal of Bioethics*, vol. 2, n° 2, pp. 3-9, 2002. Numéro essentiellement consacré aux essais contre placebo.

VRAI OU FAUX

L'éléphant a-t-il une bonne mémoire ?

Oui, sa mémoire est comparable à celle des autres mammifères dotés d'un gros cerveau et vivant des dizaines d'années, à savoir les grands singes et l'homme.

Bénédicte SALTHUN-LASSALLE

Si vous avez une bonne mémoire, elle a probablement déjà été comparée à celle d'un éléphant. Mais les éléphants ont-ils une mémoire phénoménale ? Oui. Les éléphants ont une mémoire proche de celle des dauphins, des grands singes et de l'homme. Comme ces mammifères, ils peuvent se souvenir d'un homme qu'ils ont côtoyé des années auparavant.

Un souvenir vieux de 20 ans

Les éléphants n'oublient jamais un congénère. Par exemple, on a montré qu'un éléphant avait reconnu un autre éléphant qu'il avait croisé dans un cirque pendant quelques mois, 23 ans plus tôt ! Qui plus est, ils reconnaîtraient et se souviendraient de tous les membres de leur groupe. Les scientifiques ont évalué cette mémoire en plaçant une trentaine d'échantillons d'urine dans plusieurs endroits et ils ont observé le comportement de femelles ; celles-ci ont vérifié chaque échantillon avec leur trompe – qui les renseigne sur la nature, l'odeur et la comestibilité de toute chose – et elles ont eu une attitude caractéristique devant les extraits ne correspondant à aucun membre de leur groupe et qui ne devaient donc pas se trouver sur leur territoire.

Cette mémoire remarquable est nécessaire à leur survie. Ainsi, les éléphantesses matriarches – qui dirigent une famille – ont des connaissances sociales importantes, utiles à l'ensemble du groupe. Des chercheurs anglais ont montré que les groupes d'éléphants ayant une matriarche âgée de

55 ans – les éléphants vivent entre 50 et 60 ans – se méfient plus souvent d'un éléphant inconnu que ceux dont la matriarche n'a que 35 ans. La cause en serait que les premiers savent qu'un étranger peut perturber le groupe et nuire aux nouveau-nés, alors que les éléphants dirigés par une femelle plus jeune – qui n'aurait jamais rencontré cette situation – l'ignorent.

Les éléphants sont aussi capables de mémoriser les trajets qu'ils empruntent chaque année, et ils se souviennent des périodes où certains végétaux et fruits parviennent à maturité : ils se déplacent et parcourent parfois des centaines de kilomètres juste pour les manger au bon moment.

Des scientifiques ont étudié trois troupeaux d'éléphants pendant une sécheresse



© Shutterstock/Galina Andrusenko

importante dans un parc de Tanzanie en 1993 ; ils ont montré que non seulement les éléphants se reconnaissent entre eux, mais qu'ils se souviennent aussi de certains trajets qui conduisent à d'autres sources de nourriture et d'eau. Les deux groupes de pachydermes ayant des matriarches âgées de 38 et 45 ans ont quitté le site desséché, probablement pour aller boire et manger sur d'autres territoires, alors que celui

ayant une matriarche plus jeune, âgée de 33 ans, est resté sur place. Seize des 81 bébés nés dans ce parc cette année-là sont morts en moins de neuf mois, soit une mortalité dix fois plus importante que dans des conditions normales : dix bébés appartenaient au groupe qui est resté dans le parc où l'eau et la nourriture manquaient.

Les éléphants plus vieux se seraient souvenus d'une autre grande sécheresse qui avait eu lieu dans le parc entre 1958 et 1961 : ils savaient comment survivre en allant chercher ailleurs de quoi se nourrir. En revanche, tous les éléphants restés dans le parc desséché étaient trop jeunes pour se souvenir de la sécheresse précédente.

Comme l'homme et les grands singes, les éléphants ont une bonne mémoire spatio-temporelle et sociale ; elle leur permettrait de survivre et de transmettre leurs connaissances à leur descendance.

Mais les éléphants ont d'autres capacités cognitives dites supérieures. Depuis 2006, on pense qu'ils pourraient se reconnaître dans un miroir, ce qui est un prérequis à la conscience de soi. De plus, ils communiqueraient par des sons de basses fréquences, inaudibles par l'homme. Toutefois, si cet animal est social – les éléphants s'entraident et les femelles s'occupent longtemps des petits –, les cimetières ne sont qu'une légende ; en revanche, si un éléphant est trouvé immobile sur le sol, ses congénères l'« enterrent », c'est-à-dire le recouvrent de poussière et de branchages...

Bénédicte Salthun-Lassalle est journaliste à Pour la Science.

✓ STATINES : MIRACLE OU IMPOSTURE ?

J'ai été surpris par l'article *Les statines : de la moisissure aux médicaments* (*Pour la Science*, n° 379, mai 2009). Les statines sont loin d'être les molécules miraculeuses presque dénuées d'effets secondaires que vante cet article. Elles ne réduiraient pas la mortalité totale ni celle due à des maladies cardio-vasculaires, et elles seraient toxiques pour les muscles et activeraient des cancers latents (en 2003, on retira du marché la cévistatine après une cinquantaine de décès par rhabdomyolyse – une importante destruction du tissu musculaire).

Jean-Pierre Duboc, Lyon

→ RÉPONSE DE CATHERINE FIÉVET,
Institut Pasteur de Lille, INSERM U545,
Université Lille Nord

De nombreuses publications montrent sans aucune ambiguïté l'efficacité des statines sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires (il y a notamment deux analyses récentes effectuées à partir des grands essais cliniques et dont les résultats, difficilement critiquables, ont été publiés dans *The Lancet*). Un autre article convaincant souligne l'efficacité comparative des différentes statines pour prévenir la mortalité cardio-vasculaire. En outre, d'après les articles publiés, il est clair que les patients traités par statines ne présentent pas plus de risques de cancers, de rhabdomyolyse – une importante destruction du tissu musculaire – ou d'autres effets indésirables. En ce qui concerne les problèmes liés à la consommation de cévistatine, la FDA a montré que les inconvénients étaient spécifiques de cette statine.

On a aujourd'hui montré que la toxicité musculaire, notamment la rhabdomyolyse, reste un effet indésirable rare de toutes les statines encore disponibles sur le marché, et que cette toxicité dépend probablement de la dose. Toutefois, les statines ne corrigent pas tout et ne sont pas un médicament miracle. Souvent, c'est tout le profil

lipidique qui est à considérer, et il y a d'autres paramètres que le seul LDL cholestérol à régulariser, tels des triglycérides élevés à diminuer et des concentrations basses de HDL cholestérol à augmenter. Sur ces paramètres, les statines sont inefficaces et c'est pourquoi d'autres thérapeutiques associées sont aujourd'hui préconisées.

✓ RENDRE PUBLIQUE LA RECHERCHE

On ne peut que confirmer les constatations faites par Pablo Jensen dans son *Point de vue* sur *La vulgarisation, le chercheur et le citoyen* (*Pour la Science*, n° 379, mai 2009, pp. 20-21). Bien que la diffusion des résultats de la recherche soit, sur le papier, encouragée par le CNRS, l'expérience montre que les activités de vulgarisation ne sont absolument pas prises en compte par les instances qui décident de l'avancement des chercheurs – alors que les activités administratives le sont largement, presque autant en fait, que la publication d'articles dans des revues internationales, ce qui est assez paradoxal. La vulgarisation n'est pas ouvertement désapprouvée, elle est plutôt complètement ignorée. Cela tient sans doute au fait que, comme le remarque P. Jensen, « cinq pour cent des chercheurs assurent la moitié des actions de vulgarisation au CNRS », et que par conséquent, la majorité des membres des commissions d'évaluation de l'activité des chercheurs ne pratiquent pas eux-mêmes la vulgarisation et n'en ont donc aucune expérience.

Ce dédain pour la vulgarisation n'a pas toujours été aussi marqué. Dans les années 1980, il existait au Comité national de la recherche scientifique une section interdisciplinaire intitulée *Information scientifique et diffusion*, dont j'ai fait partie, par laquelle les chercheurs qui le souhaitaient pouvaient être évalués, et éventuellement promus, au titre de leurs activités de vulgarisation. Cette section n'existe plus aujourd'hui, alors qu'il est toujours possible d'être promu pour activité de « gestion de la recherche ». P. Jensen a raison de sou-

haïter que les activités de vulgarisation soient (de nouveau) incluses dans les critères d'évaluation des chercheurs et des unités de recherche, mais encore faudrait-il qu'elles le fussent réellement et concrètement, pas simplement sous forme de déclarations d'intention non suivies d'effet.

Le résultat de ce désintérêt du CNRS pour la vulgarisation se fait cruellement sentir. Il est difficile d'imaginer un organisme de recherche aussi important communiquant aussi mal les résultats scientifiques qu'obtiennent ses chercheurs, le faisant de façon passablement confidentielle et souvent à usage interne plutôt que pour l'extérieur. Il faut dire d'ailleurs que les autres acteurs de la recherche française, et notamment les universités, ne font guère mieux. Le contraste avec ce qui se fait dans d'autres pays comparables à la France est frappant. Quoi d'étonnant dès lors à ce que la recherche française jouisse d'une mauvaise réputation (totalement imméritée, d'ailleurs) auprès de ceux qui, faute d'information, ne sont pas en mesure d'apprécier ses réussites – et cela, on peut le constater, jusque dans les plus hautes sphères de l'État ?

Eric Buffetaut, directeur de recherche
au CNRS, Paris

✓ LA MORT DES ABEILLES FRANÇAISES

Concernant l'article *Sauvons les abeilles* (*Pour la Science* n° 379, mai 2009), je me demande combien il y a d'abeilles ou de colonies en France et donc combien meurent par an ?

Lucien Berthaud, Paris

→ RÉPONSE DE YVES LE CONTE,
Directeur de recherche INRA

Il y a environ 1,3 million de colonies d'abeilles en France, avec entre 20 000 et 60 000 ouvrières par colonie. Si 30 pour cent d'entre elles meurent par an, cela représente 390 000 colonies d'environ 40 000 abeilles, soit 15,6 milliards d'abeilles qui meurent par an. Mais ce calcul est approximatif.

Savoir QUAND s'arrêter

Theodore Hill

Toute décision comporte des risques. Choisir le meilleur moment pour agir ou pour se retirer est crucial. Quand une entreprise d'informatique élabore une nouvelle version de son logiciel phare, elle doit décider quand s'arrêter de la parfaire et la mettre sur le marché. Lorsqu'un cyclone s'approche, les autorités doivent déterminer quand il est temps de commencer à évacuer. Un mauvais choix peut se solder par un désastre. Napoléon en a fait la triste expérience après avoir envahi la Russie. Avec des conséquences moins graves, nous sommes constamment confrontés à des décisions d'arrêt, que nous cherchions une meilleure place de stationnement, répondions à une offre d'emploi ou préparions notre départ à la retraite.

Tous ces problèmes s'inscrivent dans un même cadre : un processus évolue dans le temps en faisant intervenir une part d'aléas et, en se fondant seulement sur l'information disponible, on doit décider comment maximiser la récompense ou minimiser le coût. Parfois, on dispose de peu d'information sur la suite des événements. Dans d'autres cas, l'information abonde. Personne ne prédit l'avenir avec une certitude absolue, mais, heureusement, la puissance de la théorie des probabilités augmente parfois les chances de faire le bon choix.

La science des probabilités est assez récente. L'un des premiers écrits sur les probabilités, *De ludo aleae* de l'Italien Jérôme Cardan, datant de 1564 et qui dut attendre un siècle avant d'être publié, analyse essentiellement les jeux de dés. On attribue généralement les débuts mathématiques des probabilités à un échange de lettres en 1654 entre Blaise Pascal et Pierre de Fermat. Eux aussi s'intéressaient aux probabilités en relation avec les lancers de dés, pour déterminer par exemple s'il est raisonnable de parier un contre un qu'un double six se réalisera en 24 lancers de deux dés non pipés. Certains soutenaient que oui, mais la véritable probabilité d'obtenir un double six en 24 lancers est d'environ 49,1 pour cent.

Cette correspondance a inspiré d'importantes avancées réalisées par d'autres mathématiciens au XIX^e siècle. Cependant, il a fallu attendre longtemps une définition suffisamment précise des probabilités pour être utilisable efficacement en mathématiques ou dans les sciences expérimentales : ce n'est qu'en 1933 que le mathématicien russe Andreï Kolmogorov a donné aux probabilités un fondement axiomatique formel.

L'histoire des problèmes d'arrêt optimal, une branche de la théorie des probabilités, a également pour point de départ

les jeux de hasard. L'une des premières découvertes est due au mathématicien anglais Arthur Cayley. En 1875, il trouva une stratégie d'arrêt optimal pour l'achat de billets de loterie – stratégie à laquelle on trouva peu à peu des applications plus larges.

Durant la Seconde Guerre mondiale, l'Américain d'origine hongroise Abraham Wald et d'autres mathématiciens ont développé le domaine de l'analyse séquentielle statistique pour aider les militaires et les industriels confrontés à des paris stratégiques faisant intervenir des quantités énormes d'hommes et de matériel. Peu après la guerre, l'Américain Richard Bellman a inventé la programmation dynamique afin d'obtenir des stratégies optimales pour de nombreux autres problèmes d'arrêt. Dans les années 1970, la théorie de l'arrêt optimal s'est érigée au rang d'outil essentiel dans la finance quand Fischer Black et Myron Scholes ont découvert une formule pionnière pour évaluer les actions boursières. Cela a transformé les marchés financiers du monde entier, et a valu à M. Scholes et son collègue Robert Merton le prix Nobel 1997 d'économie (Black était décédé entre-temps).

La formule de Black-Scholes est aujourd'hui au fondement de l'évaluation des options financières, et les outils d'arrêt optimal qui la sous-tendent restent un domaine