

abouti à la création d'instances nouvelles qui avaient pour objectif d'évaluer les protocoles de recherche clinique, cherchant par là à prévenir les dérapages et à limiter tout recours à l'appareil judiciaire.

Dès lors, comment se fait-il que resurgisse aux États-Unis un débat relatif à l'expérimentation sur l'homme, alors que des mesures draconiennes ont été prises très rapidement, avec un réel suivi, par des instances de contrôle locales et fédérales ? C'est que de nouvelles révélations ont été faites à partir de 1999, notamment à l'occasion du décès en septembre de cette année-là d'un jeune homme de 18 ans, Jesse Gelsinger, pendant un essai de thérapie génique à l'Université de Pennsylvanie. L'affaire la plus récente date de mai 2005, et concerne des essais sur des enfants séropositifs pour le VIH placés dans des familles d'accueil, statut qui a permis aux chercheurs de contourner les procédures de demande de consentement auprès du parent ou du représentant légal.

Certains dénoncent l'entorse à la règle du consentement, mais d'autres rétorquent que l'impossibilité d'obtenir l'accord des parents empêche les enfants séropositifs de recevoir les traitements les plus novateurs, accessibles uniquement dans le cadre de protocoles expérimentaux. La norme de protection au nom du principe de respect de la personne, qui primait dans le débat sur l'expérimentation sur l'homme dans les années 1970, tend aujourd'hui à se transformer en débat sur l'accès équitable de tous aux traitements de pointe.

Recherche ou thérapeutique ?

Cette nouvelle série de révélations a fait ressortir les conditions difficiles dans lesquelles les institutions qui mènent ces recherches appliquent la réglementation en vigueur : manque de crédits et de personnel à temps plein pour gérer les nombreux dossiers soumis à évaluation ; manque de formation appropriée des médecins qui conduisent des essais cliniques, etc.

Mais, au-delà, surgit un débat éthique quant aux frontières censées être étanches entre la recherche et la thérapeutique. La

grande révision de la Déclaration d'Helsinki, datant d'octobre 2000, en est devenue la toile de fond. Pour l'essentiel, ce débat traite des conditions dans lesquelles des patients sont sollicités pour participer à un essai, mais aussi de la validité médicale et morale de certaines stratégies de recherche, et en particulier des essais dans lesquels des patients sont placés sous placebo.

Dans cette discussion, la notion de « compréhension erronée de la thérapeutique » (en anglais, *therapeutic misconception*) tient une place centrale. Proposé en 1982 par les psychiatres Paul Appelbaum et Loren Roth, et le sociologue Charles Lidz, ce terme désigne le fait que les participants à un essai clinique se méprennent souvent sur la nature proprement expérimentale des traitements et des examens qui leur sont proposés dans le cadre d'un protocole. Des études menées depuis montrent que cette méprise est assez répandue, et cela parfois quelle que soit la qualité de l'information fournie.

P. Appelbaum et ses collègues soulignent en particulier deux difficultés pour les malades : ils comprennent mal en quoi un essai clinique diffère d'une situation de soins ordinaire et comment le protocole d'un essai s'appliquera à leur propre cas. Même quand ils reçoivent des explications claires et adaptées, certains patients sont incapables de

L'AUTEUR



Simone BATEMAN est sociologue au Centre de recherche sens, éthique, société (CERSES) – UMR 8137 CNRS Université Paris Descartes.

COMMENT EXPLIQUER aux sujets inclus dans des essais cliniques les enjeux de la recherche en cours ? Les malades peuvent croire qu'ils recevront le meilleur traitement existant et ne pas comprendre que l'essai clinique en cours vise à évaluer l'efficacité (ou l'inefficacité) d'une nouvelle molécule ou d'un nouveau protocole. Depuis des aménagements de la Déclaration d'Helsinki en 2000, les personnes en fin de vie peuvent, si elles l'acceptent, recevoir des substances dont on ignore si elles ont ou non une réelle efficacité.



© Corbis/Patrick Images

saisir la logique de l'essai clinique, notamment les notions d'attribution aléatoire des traitements par tirage au sort (on parle d'essai randomisé) et de conduite d'un essai en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne savent quel est le traitement administré). D'autres patients comprennent parfaitement ces informations et sont même capables de les restituer, mais ils ne réalisent

patients à laquelle il appartient : l'individu s'éclipse devant le groupe.

Bien évidemment, le médecin dont les patients participent à un essai est tiraillé entre ses obligations envers eux et la rigueur qu'exige le travail scientifique. En tant que médecin, il doit veiller à ce que la participation de ses patients à l'essai ne soit pas contre-indiquée ; et il doit rester attentif pendant la conduite de l'essai à tout signe indiquant qu'un patient encourt des risques supplémentaires inacceptables.

Si certains pensent que recherche et thérapeutique sont difficilement conciliables, d'autres soutiennent le contraire. Ils avancent, à la suite du bioéthicien canadien Benjamin Freedman, la notion de « position clinique équilibrée ». Que signifie cette notion ? Un médecin-chercheur peut demander à son patient de participer à un essai clinique randomisé, dans la mesure où il ignore lequel des deux médicaments (celui déjà disponible ou le nouveau) est le plus efficace. Son engagement envers son patient n'est pas incompatible avec son rôle de chercheur, puisqu'en lui demandant de participer à l'essai clinique, il lui donne peut-être une chance de recevoir un meilleur traitement.

Les difficultés soulevées par cette « position clinique équilibrée » sont particulièrement évidentes dans les débats sur l'acceptabilité des essais contre placebo. En effet, pour les tenants de cette position, il n'est pas moralement acceptable de soumettre un patient à un essai dont l'une des deux substances testées serait moins efficace qu'un traitement existant. Seuls les essais qui comparent un traitement dont l'efficacité est inconnue contre le meilleur traitement connu pour cette pathologie seraient acceptables. Autrement dit, le recours au placebo n'est éthiquement acceptable qu'à la seule condition qu'il n'existe pas de « meilleur traitement connu ».

Cette position, aujourd'hui largement répandue dans les pays industrialisés, a été inscrite dans le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki, lors de sa révision en 2000 : « Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par com-

paraison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques, ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique, ou de prévention éprouvée. »

Cette disposition, qui conforte la position clinique équilibrée, a été pourtant loin de faire l'unanimité, et a abouti à une note de clarification, qui précise deux conditions dans lesquelles un essai avec témoins sous placebo peut être éthiquement acceptable : « Lorsque pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ; ou lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables. »

Cette note rouvre ainsi le débat sur les tensions entre les devoirs de thérapeute et ceux de chercheur, puisqu'elle affirme qu'il peut y avoir de bonnes raisons scientifiques pour avoir recours au placebo, même lorsque des traitements efficaces existent déjà. Pour les tenants de cette position, la distinction entre recherche et thérapeutique est moralement pertinente, et il y a de bonnes raisons éthiques, mais aussi méthodologiques de ne pas se limiter aux seules comparaisons de traitements actifs. Toutefois, « Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option ».

Comment évaluer les innovations ?

Par ailleurs, la révision de la Déclaration d'Helsinki de 2000 offre la possibilité aux médecins de tenter, dans certaines circonstances et avec l'accord du patient, un procédé dont les risques et les bénéfices n'ont pas encore été convenablement évalués.

« Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique se révèlent inexistantes ou insuffisamment efficaces,

UNE PERSONNE MALADE mais aussi son médecin attendent souvent beaucoup – trop ? – d'une offre de soins en constant renouvellement.

pas que le traitement qu'ils recevront sera choisi au hasard, et que leur médecin ignorera lequel des traitements leur incombera.

Il existe une explication à ces méprises fréquentes, suggèrent P. Appelbaum et ses collègues : les malades qui participent à un essai clinique auraient beaucoup de difficultés à accepter que l'objectif premier du traitement prescrit ne consiste pas à leur apporter un bénéfice thérapeutique immédiat et adapté à leur cas particulier, mais qu'il s'agit de tester une substance nouvelle ou administrée dans une nouvelle indication. D'où l'idée qu'une distinction nette entre recherche et thérapeutique est nécessaire pour s'assurer que les essais cliniques puissent être menés dans le respect des principes éthiques fondamentaux de la recherche sur l'être humain.

Pour ceux qui défendent cette distinction, la thérapeutique répond au devoir primordial du médecin qui consiste à proposer un traitement personnalisé à son patient. La recherche, en revanche, a pour objectif de produire une connaissance sur le meilleur traitement possible pour un groupe de patients ayant une même pathologie. Pour que cette connaissance soit scientifiquement valable, le médecin ne peut pas choisir le traitement qu'il pense être le mieux adapté à chaque patient ni modifier les doses administrées. Pour que le malade puisse prendre une décision éclairée, il doit comprendre que son traitement sera adapté non pas aux besoins spécifiques de son état, mais à ceux définis pour la catégorie de

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.

EG. 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.