

Sous la direction de
Valérie Gateau
François Doz
Philippe Amiel

Essais précoces en cancérologie

Éthique et justice

Sous la direction de

Valérie Gateau, François Doz, Philippe Amiel

Essais précoces en cancérologie

Éthique et justice

ÉDITIONS MATÉRIOLOGIQUES

Collection « Épistémologie de la médecine et du soin »

**Collection « Épistémologie de la médecine et du soin »
dirigée par Mohamed El Khebir et Gérard Lambert**

Inventer le don de sperme. Entretiens avec Georges David, fondateur des Cecos, Fabrice Cahen & Jérôme van Wijland, 2016.

Essais précoces en cancérologie. Éthique et justice, sous la direction de Valérie Gateau, François Doz & Philippe Amiel, 2017.

À PARAÎTRE

La Cartographie du cerveau à l'ère du numérique. Les dessous d'un laboratoire de neurosciences, Giulia Anichini.

La Société malade. La médecine à l'épreuve de l'épidémiologie sociale, sous la direction de Mathieu Arminjon & Vincent Barras.

Philosophie de la médecine. Questions et concepts, Mario Bunge.

Construction locale de la santé. Étude de cas internationale et réflexions sur le cas français, Sébastien Fleuret.

Abécédaire de géographie de la santé, sous la direction de Sébastien Fleuret, Clélia Gasquet & Anne-Cécile Hoyez.

**Valérie Gateau, François Doz, Philippe Amiel (dir.),
Essais précoces en cancérologie**

ISBN (papier) 978-2-37361-109-0 / eISBN (PDF) 978-2-37361-110-6
ISSN 2494-7180

© Éditions Matériologiques, mai 2017.

233, rue de Crimée, F-75019 Paris

materiologiques.com / contact@materiologiques.com

Facebook EditionsMateriologiques / Twitter @EdMaterio

Couverture, conception graphique, maquette, PAO, corrections: Marc Silberstein

DISTRIBUTION LIVRES PAPIER: Éditions Matériologiques

DISTRIBUTION EBOOKS: Cairn, Numilog, etc.

*L'éditeur au service de la connaissance.
Lisez Matériologiques, pensez avec les chercheurs.*

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français du copyright, 6 bis, rue Gabriel-Laumain, 75010 Paris.

Ce volume rassemble des contributions produites dans le cadre du programme de recherche EGALICAN sur « l'équité d'accès aux essais de phase précoce en cancérologie », conduit conjointement par l'Institut Gustave Roussy (Philippe Amiel, Sylvain Besle, Jean-Charles Soria), l'Institut Curie (Valérie Gateau, Jean-Claude Dupont, François Doz), le Centre de Recherche Sens, Éthique et Société – CERSES (Edwige Rude-Antoine), la Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales du Collège de France (Anne Fagot-Largeault).

Dans ses différentes phases le programme EGALICAN a été financé par la Fondation Pierre-Gilles de Gennes, la Région Île-de-France par le truchement du Cancéropôle Île-de-France, et par l'Institut national du cancer (INCa).

Les SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer, labellisés par l'INCa), de l'Institut Gustave-Roussy (« SOCRATE ») et de l'Institut Curie (INCA-DGOS-4654) ont servi de cadre à la recherche.

La recherche EGALICAN a aussi bénéficié de contributions du Réseau européen de recherche sur les cancers de l'enfant et de l'adolescent (ENCCA) financé par la Commission européenne (FP7-HEALTH-F2-2011, *grant* # 261474, WP18).

Le Collège de France a accueilli, le 24 mai 2012, le symposium « Essais précoces en cancérologie : quelles définitions, quelle justice ? », organisé par l'Institut Curie et l'Institut Gustave-Roussy avec l'INCa, la Région Île-de-France, le CERSES et la Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales du Collège de France, qui fut le point de départ de différentes contributions de ce volume.

Nous disons nos remerciements à ces institutions, sans lesquelles la recherche et le présent ouvrage n'auraient pu voir le jour, et nous y associons les professionnels de santé qui ont accueilli les membres de l'équipe de recherche sur les sites de cancérologie.

Qu'il nous soit permis d'adresser nos remerciements les plus vifs aux malades qui, en confiant leur témoignage, nous ont honoré de leur confiance. Leur parole nous a touché à chaque fois.

C'est à eux qu'est dédié ce volume.

Liste des auteurs

- Philippe Amiel**, sociologue et juriste, docteur en droit, directeur de l'Unité de recherche en sciences humaines et sociales de l'Institut Gustave-Roussy de 2005 à 2015, chercheur associé à ECEVE (UMR 1123 INSERM et Université Paris-Diderot, « Épidémiologie clinique, évaluation économique, populations vulnérables »).
- Guy-Robert Auleley**, médecin rhumatologue, docteur en épidémiologie et santé publique, directeur-adjoint de la recherche et de l'innovation à l'Institut national du cancer.
- Sylvain Besle**, docteur en sociologie, chargé de recherche à l'Institut Gustave-Roussy, post-doctorant au SESSTIM (UMR 912, « Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale »).
- Béatrice Bussière**, docteur en pharmacie, chef de projet essais cliniques précoces à l'Institut national du cancer de 2010 à 2015.
- Jean-Claude K. Dupont**, docteur en philosophie, post-doctorant à l'Institut Curie de 2011 à 2015, aujourd'hui directeur-adjoint de la chaire Hospinomics (AP-HP et Paris School of Economics).
- François Doz**, professeur de pédiatrie à l'Université Paris Descartes et pédiatre oncologue, directeur de la recherche clinique et de l'enseignement du Centre intégré d'oncologie pédiatrique, de l'adolescent et du jeune adulte de l'Institut Curie ; il en est aujourd'hui directeur délégué à l'enseignement.
- Anne Fagot-Largeault**, philosophe et médecin, professeure honoraire au Collège de France (chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales), membre de l'Académie des sciences.
- Valérie Gateau**, docteur en philosophie, chercheuse à l'Espace de recherche et d'information sur la greffe hépatique (ERI) (Centre Georges Canguilhem et Hôpital Beaujon) ; participe au Programme interdisciplinaire « La personne en médecine » de l'Université Sorbonne Paris Cité.
- Antoine Hommais**, docteur en biologie, chef de projets essais cliniques précoces à l'Institut national du cancer.
- Roberto Merrill**, docteur en philosophie, chercheur en théorie politique au Centre d'études humanistes de l'Université de Minho (Portugal) et chercheur associé au Centre de recherches politiques de Sciences Po (CEVIPOF).
- Angelo Paci**, professeur des universités-praticien hospitalier (Université Paris Sud), dirige le département de pharmacologie de l'Institut Gustave-Roussy.
- Edwige Rude-Antoine**, juriste et sociologue, directrice de recherche au CNRS (Institut Marcel Mauss – CENJ-IMM/EHESS-CNRS, UMR 8178). A dirigé le CERSES (Centre de recherche « sens, éthique, société ») jusqu'en 2013.

Présentation

Valérie Gateau, François Doz, Philippe Amiel

En cancérologie, les «essais précoces» sont les premiers tests d'administration d'une molécule (ou combinaison de molécules) chez l'être humain; ils font suite aux essais précliniques en laboratoire et/ou sur l'animal. Ils concernent environ 2 500 malades participants par an, soit moins de 1 % des personnes participant comme sujets à des essais cliniques en France tous les ans. Classiquement, ces essais de phase 1 non randomisés visent à évaluer la dose maximale tolérée. Ils sont conduits sur un petit nombre de patients (de moins d'une dizaine à une trentaine). Contrairement aux essais dans d'autres pathologies, en raison de la toxicité des molécules testées en cancérologie, les volontaires sont systématiquement des malades (et non des volontaires sains), généralement en impasse thérapeutique. Le Comité national d'éthique français (CCNE) a rendu en 2002 un avis assez sévère sur les conditions dans lesquelles sont pratiqués ces essais¹. Il les décrit comme l'occasion par excellence de ce que l'on a appelé par ailleurs la «*therapeutic misconception*²»: les patients cancéreux sollicités sont en phase terminale

1. CCNE, avis n° 73 du 26 septembre 2002: «Les essais de phase I en cancérologie», ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis073.pdf (consulté le 7 mars 2016).

2. P.S. Appelbaum, L.H. Roth, C. Lidz, «The therapeutic misconception:

et espèrent à tort un effet thérapeutique de leur participation à ce qu'ils perçoivent comme un traitement expérimental. Si les essais visés par le CCNE persistent par nécessité, de nouveaux modes d'organisation de la recherche en biomédecine (la recherche «translationnelle») et de nouvelles stratégies d'essais bouleversent le paysage et contribuent à brouiller les frontières classiques entre phases d'essai comme entre recherche clinique et soins. La «recherche translationnelle» – qui émerge aux États-Unis dans les années 1990 – vise à «faire le pont» plus rapidement «entre les avancées de la recherche et le public» et à dépasser, pour ce faire, «la division entre la recherche et la mise à disposition», entre recherche fondamentale et appliquée, entre la paillasse et la clinique³.

Les essais au cœur de cette stratégie de recherche en cancérologie sont les essais précoces «modernes», c'est-à-dire guidés par la biologie moléculaire et la bioinformatique. Les molécules à l'essai visent des cibles protéiques anormales caractéristiques de tel type moléculaire de tumeur; elles ont été identifiées comme candidates crédibles par des screening bioinformatiques. On parle d'essais «ciblés» – comme on parle de «thérapeutiques ciblées» pour les traitements de «médecine personnalisée» qui utilisent ce type de molécules. Les essais précoces ciblés déterminent une «nouvelle donne» lorsque, au-delà des objectifs d'évaluation de la tolérance et du dosage, il devient possible de vérifier si la molécule atteint sa cible: en s'appuyant sur l'imagerie, ils permettent de rechercher une réponse au traitement qu'ils peuvent détecter plusieurs semaines avant d'autres

informed consent in psychiatric research», *Int J Law Psychiatry*, 5(3-4), 1982, p. 319-329.

3. The Translational Research Working Group (TRWG), National Cancer Institute, Report of the Translational Research Working Group of the National Cancer Advisory Board: Transforming Translation—Harnessing Discovery for Patient and Public Benefit, Final Report, DHHS, NIH, NCI 2007, p. 99, cancer.gov/about-nci/organization/ccct/about/trwg-report.pdf (consulté le 7 mars 2016).

indicateurs cliniques tels que la réduction (ou la stabilisation) de la tumeur. De ce point de vue, ces essais de phase 1 évaluent l'efficacité et pas seulement la sécurité et le dosage. Dans la présentation du Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (Ditep) de Gustave-Roussy, sur le site internet de l'établissement, il est ainsi allégué que «l'espoir est réel: à l'issue d'un essai clinique de phase 1, la maladie régresse ou se stabilise chez près de 50 % des patients⁴».

Le présent ouvrage est une suite à la Journée d'étude intitulée «Les essais précoces en cancérologie: quelles définitions, quelle justice?», organisée au Collège de France le 24 mai 2012, dans le cadre d'une recherche interdisciplinaire. Le livre qui en résulte est centré sur les enjeux de la nouvelle donne scientifique, thérapeutique et éthique, que déterminent ces essais et leurs conséquences: si les essais précoces sont des voies d'accès pour les malades à l'innovation thérapeutique, comment allouer les places de manière juste? Quel impact sur la distinction entre soins et recherche, centrale pour l'éthique et pour la réglementation? Et sur la pratique médicale? Mais avant tout, quels sont les objets et méthodes véritablement concernés derrière la terminologie flottante en usage à l'heure actuelle (essais «précoces», essais précoces «modernes», «ciblés», essais «de phase 1», «de phase 1/2», etc.)? Quel est le périmètre de la «nouvelle donne» en matière d'essais de première administration chez l'Homme de molécules anticancéreuses?

Après une synthèse de la journée d'étude, l'ouvrage rappelle le paysage scientifique et institutionnel des essais précoces avec les risques et bénéfices qui leur sont associés et la politique publique de soutien à leur développement. Il ouvre ensuite, à travers des contributions de plusieurs origines disciplinaires, le débat sur les questions éthiques – de justice, tout particulièrement – que soulèvent ces essais.

4. gustaveroussy.fr/node/1864 (consulté le 7 mars 2016).

Paysage scientifique et institutionnel

Chapitre 1 **Médecine personnalisée en cancérologie et essais précoces**

Angelo Paci¹

L'expression «médecine personnalisée» est aujourd'hui d'utilisation courante en cancérologie. Elle émerge aux États-Unis au milieu des années 2000 et s'intègre comme composante de la médecine dite des «4 P»: prédictive, préventive, personnalisée et participative². L'expression est largement critiquée (voir la contribution de François Doz dans le présent volume), mais au-delà du débat sémantique, elle recouvre des changements conceptuels – scientifiques et cliniques – qu'il a paru utile de dessiner, même à gros traits.

1] La médecine personnalisée en cancérologie

La «médecine personnalisée» part des caractéristiques génotypiques de chacun pour identifier des risques, éclairer le pronostic en renforçant l'aide à la décision du médecin, sélectionner le traitement médical adéquat tout en rendant le patient plus actif dans la prise en charge de sa santé.

1. Institut Gustave-Roussy & Université Paris-Sud.

2. E. Zerhouni, «Les grandes tendances de l'innovation médicale au XXI^e siècle», Leçon inaugurale au Collège de France. 18 mai 2011.

On tend, à l'heure actuelle, à distinguer la médecine *stratifiée* de la médecine *personnalisée*. La médecine stratifiée ou «médecine de précision» (par décalque de l'anglais *precision medicine*) vise à soigner des pathologies aussi bien caractérisées que possible sur le plan des mécanismes cellulaires et moléculaires. S'agissant d'un cancer, elle identifie une ou des cibles moléculaires responsables du processus de tumorigénèse ; le traitement vise alors spécifiquement cette ou ces cibles – d'où l'expression «thérapies *ciblées*». La thérapie moléculaire ciblée est évaluée sur une *population de patients présentant l'anomalie moléculaire identifiée*. La médecine personnalisée proprement dite correspond à un concept plus ambitieux : elle vise à proposer un traitement *spécifique à un patient donné au vu des caractéristiques complètes de sa tumeur*. Dans ce cas, le patient ne fait pas partie d'un groupe dont les individus sont porteurs d'une anomalie identifiée ; la démarche inclut précisément l'identification, par des technologies classiques de biologie et de pharmacologie ou plus complexes de bio-informatiques et d'imagerie, l'anomalie propre à la tumeur – à partir de quoi on proposera un traitement actif sur cette anomalie ou sur une combinaison d'anomalies. La médecine personnalisée individualise et améliore ainsi la prise en charge des patients en ciblant le traitement sur la base des caractéristiques moléculaires et oncogénétiques de leur tumeur. La caractérisation moléculaire de la tumeur ou les conséquences de son existence deviennent des critères centraux dans le choix de la stratégie thérapeutique. Les anciennes classifications des cancers, fondées sur des critères tissulaires ou cellulaires, n'apparaissent plus pertinentes ou suffisantes pour définir le type et le stade de la maladie.

La médecine personnalisée ainsi entendue s'enracine dans la rencontre d'innovations majeures dans le traitement du cancer : les thérapies moléculaires ciblées, innovation pharmacologique des premières années du XXI^e siècle ; le développement concomitant des technologies de la biologie de

la bio-informatique et de l'imagerie. Et ce que l'on pourrait appeler «la révolution des biomarqueurs».

2] Les thérapies moléculaires ciblées

À l'instar de la multiplicité des cibles moléculaires identifiées, les nombreuses molécules dites de thérapies moléculaires ciblées opèrent par une grande diversité de mode d'action. Les antiangiogéniques ciblent les vaisseaux alimentant la tumeur plutôt que les cellules tumorales elles-mêmes. Ce mécanisme d'action rend ces médicaments efficaces contre différents types de cancers et moins sujets aux résistances. Le plus connu est le bevacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF ou *vascular endothelial growth factor*) dans le cancer colique métastatique. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (suffixe en *-nib*, comme l'imatinib ou le géfitinib), quant à eux, bloquent l'activité tyrosine kinase des voies de signalisation intracellulaire ainsi que des inhibiteurs de mTOR (suffixe en *-mus*, par exemple l'évérolimus ou le temsirolimus) qui agissent sur la survie cellulaire. Enfin, des inhibiteurs du protéasome (suffixe en *-mib*), de métallo-protéinase (suffixe en *-cept*) et d'histone déacétylase (HDAC – suffixe en *-stat*) ont été très récemment développés. Ces nouvelles classes de médicaments anticancéreux ont entraîné un fléchissement des courbes d'évolution de la mortalité du cancer.

Début 2016, on recense 43 thérapies moléculaires ciblées enregistrées en cancérologie. Parmi les plus de 800 molécules en développement dans cette aire thérapeutique, plus de 400 sont des thérapies moléculaires ciblées³. Entre 2004 et 2010, un médicament sur deux approuvé par les autorités de santé est une thérapie moléculaire ciblée (31 spécialités enregistrées

3. PhRMA, *Annual Report 2011*, Washington, PhRMA, 2011.

pour 49 indications)⁴. Sur la base des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) de 2009, l'INCa évalue ainsi à 57 % la part des thérapies moléculaires ciblées dans le coût total des traitements onéreux inscrits sur la liste des médicaments remboursés en sus des prestations d'hospitalisation⁵.

L'exemple emblématique de thérapie moléculaire ciblée est celui de l'Herceptin[®], développée par le laboratoire Roche. Ce traitement abaisse le risque de décès par cancer du sein de 33 % lorsqu'il est utilisé en adjuvant pendant un à deux ans. Cette thérapie moléculaire ciblée, dite « de première génération », fait partie de la classe des anticorps monoclonaux (identifiables par le suffixe *-mab* de leur dénomination commune internationale⁶), dont le mécanisme d'action est le plus souvent dirigé contre des récepteurs oncogéniques placés à la surface des cellules tumorales. Le trastuzumab (Herceptin[®]) est dirigé contre l'oncogène *HER2neu*, surexprimé sur les cellules d'adénocarcinome mammaire. Un autre anticorps monoclonal, le rituximab (Mabthéra[®]) cible le CD20 porté par les lymphocytes altérés caractérisant les lymphomes. Ces deux molécules pionnières des thérapies ciblées contre le cancer ont été enregistrées par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) constituent l'autre classe de thérapies moléculaires de première génération. Ils ciblent des protéines majeures du processus de multiplication et de mort cellulaire. Ils ont démontré leur efficacité dans des cancers avancés métastatiques comme le cancer du rein, les métastases hépatiques d'adénocarcinome colique. Le

4. Institut National du Cancer (INCa), *La Situation du cancer en 2011*, Collection Rapports & Synthèses, octobre 2011.

5. *Ibid.*

6. Dénomination commune internationale (DCI) ou, en anglais, *international non-proprietary name* (INN)

chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinase est l'imatinib (Glivec®), indiqué depuis 2001, dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique pour laquelle aucun traitement n'était alors efficace. Ce premier ITK a fait progresser le taux de survie à cinq ans de 35 % à 90 % des patients atteints de cette maladie. Chez ces patients traités par imatinib (Glivec®) et suivis depuis plus de six ans, ceux présentant une rémission depuis plus de deux ans ont un taux de mortalité similaire à la population générale⁷. Il est par ailleurs indiqué dans cinq autres cancers « rares » porteurs des mêmes altérations génétiques.

Concernant le mélanome, le vémurafénib (Zelboraf®) a réduit de 63 % le risque de décès en première ligne de traitement. En seconde ligne, on établit le taux de réponse à 50 % et le gain de survie à seize mois (contre neuf mois auparavant). Il est aujourd'hui utilisé en première ligne de traitement dès qu'est identifiée une mutation de BRAF. Dans le cancer du poumon, le géfitinib (Iressa®) a déjà permis un gain de survie de trois mois et demi, passant de six mois à neuf mois et demi⁸. Ces molécules innovantes assurent un meilleur contrôle de la maladie grâce à des traitements souvent administrés sur une durée très longue.

Mais malgré l'émergence des thérapies moléculaires ciblées, les taux de mortalité associés aux cancers demeurent élevés. Ainsi le taux de survie relative (survie corrigée en tenant compte des causes concurrentes de décès) à cinq ans, tous cancers confondus, des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997, est estimé à 52 % en France (44 % chez l'homme et 63 % chez la femme). Et ce taux diminue avec l'augmentation de l'âge au diagnostic : il est estimé à 70 % chez les plus jeunes (15-44 ans), à 39 % chez les 75 ans et plus. La survie relative à cinq

7. C. Gambacorti-Passerini *et al.*, « Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib », *J. Natl Cancer Inst.* 103(7), 2011, p. 553-561.

8. APM News, « Roche lance Zelboraf® », 8 mars 2012.

ans varie en outre selon la localisation cancéreuse, de 7 % pour le pancréas à 93 % pour le testicule⁹. On peut toutefois espérer que l'impact des thérapies moléculaires ciblées ait déjà sensiblement modifié ces taux de survie, puisque les premiers sont utilisés depuis la toute fin des années 1990.

À côté de succès spectaculaires, certains de ces traitements innovants ont une efficacité limitée, mais ils n'en constituent pas moins un début de réponse – et un progrès – là où aucune solution n'était jusqu'alors proposée aux malades.

3] La révolution des biomarqueurs

Les biomarqueurs mesurent les caractéristiques moléculaires de manière objective, avec précision et reproductibilité. Ils permettent de distinguer un état physiologique normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique. Les biomarqueurs dits «compagnons» (*companion diagnostics*) sont des outils d'orientation thérapeutique¹⁰. Les biomarqueurs sont utilisés depuis longtemps par la biologie médicale pour suivre l'évolution d'une pathologie (pour le cholestérol de type HDL/LDL, pour les pathologies cardiovasculaires ou comme marqueur PSA dans le cancer de la prostate). Cependant, les nouveaux biomarqueurs sont davantage associés aux traitements anticancéreux car ils permettent une prescription à bon escient en guidant le diagnostic prédictif et en en assurant le suivi thérapeutique.

Il y a ainsi des biomarqueurs prédictifs, déterminant l'accès à une thérapie ciblée, et des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, orientant le diagnostic et la stratégie de traitement. On trouve aussi des biomarqueurs de suivi de la

9. Institut National du Cancer (INCa), *Les Cancers en France, Édition 2014*, INCa, janvier 2015.

10. LEEM, *Le Biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. Impacts sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la Santé*, Paris, LEEM, 2012.

maladie, permettant l'évaluation précoce de l'efficacité du traitement et le suivi de la maladie résiduelle, à plus long terme. Sans identification précise des biomarqueurs qui les caractérisent, les thérapies moléculaires ciblées ne peuvent être mises en place. Si la connaissance des cancers reste très imparfaite, c'est d'abord en raison du petit nombre de biomarqueurs découverts. Le cas des cancers du poumon est éloquent : pour environ 47 % d'entre eux, aucun biomarqueur spécifique n'est connu à ce jour¹¹. Or le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. Et la survie à cinq ans n'est que de 14 %¹².

Selon sa nature, la présence d'un biomarqueur est évaluée par un test, qui mobilise des technologies de biologie, de biologie moléculaire et d'imagerie. En ce qui concerne la biologie moléculaire et les tests associés aux médicaments contre le cancer, il existe parmi ces derniers, des tests qualifiés de «complexes» qui permettent de prendre en compte l'analyse des signatures génétiques (parfois appelées biomarqueurs multiplexés) des cellules cancéreuses. Aujourd'hui, neuf biomarqueurs conditionnent l'utilisation de huit médicaments dans sept localisations dont le sein, le poumon, le côlon et le mélanome. Pour l'année 2011, 144 000 patients ont bénéficié de ces tests. Ils étaient 61 000 en 2010, 43 000 en 2009 et 78 000 en 2012, selon l'INCa¹³. Selon l'Institut, le ciblage moléculaire est une stratégie «coût-efficace» rentable dans le sens où les dépenses engendrées par la réalisation des tests moléculaires se trouvent largement compensées par l'économie des coûts de

11. W. Pao & N. Girard N., «New driver mutations in non-small-cell lung cancer», *Lancet Oncol.* 12(2), 2011, p. 175-180.

12. *Ibid.*

13. Institut National du Cancer (INCa), *Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution*, Boulogne-Billancourt, Collection Bilans d'activité & d'évaluation, INCa, janvier 2014.

traitements inutiles ainsi évités, pour les thérapies moléculaires ciblées en tout cas.

Si pour beaucoup de thérapies moléculaires ciblées, aucun biomarqueur permettant le diagnostic, le pronostic ou le suivi précoce du traitement n'est aujourd'hui connu, les évolutions technologiques offrent des perspectives quant à leur découverte et leur mise en œuvre pour une utilisation optimale de ces traitements. C'est ainsi que la notion de biomarqueur inclut des caractéristiques physiologiques complexes, mesurées *in vivo*, ainsi que des données génétiques et phénotypiques pouvant être classées en profils d'un nouveau type. Les pathologies tumorales sont dans ce cas. Ces données peuvent être recueillies par différentes technologies notamment la génomique, la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique, la lipidomique ou l'imagerie. Le test biomarqueur peut alors mesurer un ou plusieurs paramètres en parallèle (test multiplexe).

Les biomarqueurs ont bouleversé le traitement du cancer en optimisant l'utilisation des thérapies moléculaires ciblées par la recherche de la cible visée par le médicament et par le suivi précoce d'efficacité de ces traitements. Le diagnostic précoce du cancer autorise la plupart du temps une chirurgie curative, qui reste aujourd'hui encore le traitement le plus efficace contre la maladie. Cependant dans certains cas de cancers, notamment du poumon, l'apparition des premiers symptômes de la maladie peut-être relativement tardive. Dans ces cas, la chirurgie et la chimiothérapie classique restent les traitements de première intention contre la maladie.

4] Enjeux médico-économiques

Les thérapies moléculaires ciblées quant à elles ne sont que rarement des traitements de première intention et interviennent souvent en deuxième ou troisième ligne de traitement. Elles sont le plus souvent utilisées pour des patients en situation d'échec thérapeutique (après traitements classiques de chirurgie et de chimiothérapie) ou pour le traitement

de cancers en phase métastatique, souvent inopérables. Leur action bloque les mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses (action cytostatique) et donc la progression de la maladie, sans toutefois prétendre guérir totalement. C'est le cas du trastuzumab (Herceptin[®]) pour le cancer du sein ou de l'imatinib (Glivec[®]) pour la leucémie myéloïde chronique.

L'industrie pharmaceutique est parfois accusée par ses détracteurs ou par les opposants à la médecine personnalisée de chercher à «chroniciser» la maladie, afin d'en tirer le meilleur profit, compte tenu du maintien en vie, sous traitement coûteux, des patients. Sans entrer dans ce débat, il nous semble important de questionner, à la suite de Thomas Tursz, directeur honoraire de Gustave Roussy, la pertinence d'un traitement de chimiothérapie en première ligne aux patients chez qui une thérapie moléculaire ciblée est jugée efficace au vu de l'examen moléculaire¹⁴.

Du fait de leur mécanisme d'action cytostatique, les thérapies moléculaires ciblées bloquent la progression du cancer mais ne le guérissent pas. C'est la raison pour laquelle ces traitements sont souvent associés à de la chimiothérapie cytotoxique, qui détruit les cellules, mais de manière non spécifique, sans préserver le capital cellulaire du patient, ce qui cause des dommages souvent très graves. Le patient se trouve ainsi en situation de rémission, parfois de manière prolongée, certains d'entre eux pouvant rester sous traitement pendant plusieurs années (c'est le cas de personnes atteintes de leucémie myéloïde chronique placés sous imatinib – Glivec[®]). Même avec les thérapies moléculaires ciblées, les cas de récidives de cancer sont fréquents sans que l'on soit toujours en mesure d'en expliquer les causes – phénomène notamment dû à des mécanismes de contournement des voies de signalisation cellulaires bloquées par les récepteurs ciblés par ces médicaments.

14. Entretien personnel avec Thomas Tursz, directeur honoraire de Gustave Roussy, le 6 juin 2012.

Si les thérapies moléculaires ciblées sont prometteuses, elles ne sont donc pas pour autant miraculeuses.

D'autant plus que si elles permettent une action plus spécifique sur une population, elles peuvent également entraîner des effets indésirables sévères. Dans le cas de l'erlotinib (Tarceva[®]), par exemple, prescrit dans le cadre du cancer bronchique, des éruptions cutanées, tel l'acné, des démangeaisons, ou bien encore l'assèchement sont susceptibles de survenir¹⁵. Dans certains cas, les conséquences psychologiques et sociales sont telles que les patients prennent la décision d'arrêter leurs traitements, en dépit de leur efficacité sur la progression du cancer.

On sait que c'est l'analyse du rapport entre bénéfice et risque qui conditionne l'autorisation de commercialisation d'un médicament. Or en matière de cancer, un diagnostic de mort certaine est posé si aucune thérapie n'est viable. Aussi les autorités de santé et les médecins sont-ils prêts à accepter un niveau de risque très élevé associé au médicament, allant même jusqu'au décès du patient, pour tenter de le soigner, et ce pour un bénéfice parfois très relatif en termes de survie. L'acceptation d'un tel niveau de risque et les nombreux essais thérapeutiques destinés à améliorer ne serait-ce que marginalement la survie des patients, sont très spécifiques au domaine de la cancérologie, du fait de l'extrême gravité de la maladie. C'est là où se situe toute la complexité d'appréciation de la conduite à tenir tant pour le corps médical que pour les autorités de santé. Ce rapport bénéfice/risque demeure globalement faible pour le traitement de la plupart des cancers.

Un cancer correspond désormais à une multitude de cancers aux profils génétiques différents. Les spécialistes de la médecine personnalisée parlent d'ailleurs volontiers du

15. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la transparence, « Avis du 6 juin 2012 - Tarceva[®] ».

«démembrement» de la maladie, chaque cancer tendant à devenir une «maladie rare». Il est vrai cependant, qu'indépendamment des découvertes récentes, certains types de cancers ont été catalogués comme des maladies rares il y a déjà une quinzaine d'années et qu'une proportion significative, entre un tiers et un quart, des médicaments orphelins concerne le cancer. De façon générique, cette évolution des savoirs oncologiques a radicalement transformé la prise en charge du cancer. La population étant plus faible, les essais cliniques évaluant les médicaments en phase de développement sont organisés différemment et c'est dans cette configuration que la structuration en réseau de la cancérologie prend tout son sens.

Les spécialistes du cancer deviennent de plus en plus des oncologues experts d'un type de cancer spécifique (cancer du sein, cancer bronchite non à petites cellules, etc.). Le signalement de la pathologie est devenu de plus en plus précis, invisible à l'œil nu, instable dans l'espace et dans le temps. La difficulté reste toujours de soigner non seulement la tumeur, mais bien la personne dans son intégralité, comme le préconisait Gustave Roussy au début du XX^e siècle lorsqu'il souhaitait faire de la cancérologie une véritable discipline. Évolution qui pourrait multiplier les tests de biologie moléculaire destinés à reconnaître le profil génomique de tumeurs qui évoluent sans cesse. Pourquoi ce mouvement s'arrêterait-il de lui-même si la tumeur poursuit sa propre évolution ? D'un point de vue économique, cette transformation des cancers en maladies rares est de nature à bouleverser le modèle de la recherche clinique tout comme il transforme progressivement le «marché de la cancérologie» en un marché de «niches thérapeutiques».

La prise en compte de l'arborescence quasi infinie des cellules tumorales pourrait également accroître de façon démesurée les tests diagnostiques qui prédéterminent l'efficacité d'une molécule. D'autant plus que le test biomarqueur d'orientation ou de suivi thérapeutique, associé à un médicament donné et désigné par le terme «test compagnon», est désormais imposé aux

industriels de la pharmacie par les autorités de santé comme condition d'accès au remboursement des nouvelles molécules. Comme de façon générale les traitements innovants du cancer figurent sur la «liste en sus des GHS (groupement homogène de séjour)» – ou liste dite des molécules onéreuses), les autorités de santé privilégient les tests compagnons, car ces biomarqueurs permettent de sélectionner des patients potentiellement «répondeurs» aux traitements, limitant ainsi la prescription à certains profils génétiques bien identifiés.

Parallèlement, la réalisation des nombreux tests diagnostiques associés pose de réels problèmes pratiques et financiers. Sur le plan de la classification, ces tests compagnons sont des biomarqueurs moléculaires intégrés à des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Dans le domaine du cancer, l'un des premiers à avoir vu le jour est le test Herceptest® développé par l'industriel du diagnostic Dako. Ce dernier permet l'évaluation de la surexpression de HER2 neu au niveau de la tumeur de patientes atteintes de cancer du sein.

Les progrès de la biologie moléculaire, le développement de l'automatisation et l'amélioration constante de la spécificité et de la sensibilité des technologies du diagnostic font que l'industrie du DMDIV occupe une place de plus en plus centrale dans le système de soins et dans la prise en charge des patients. Les établissements de santé, quant à eux, souhaitent voir se développer les tests qui vont les aider à comprendre et à cibler de plus en plus finement l'ensemble des biomarqueurs des cancers, en évitant de procéder biomarqueur par biomarqueur, comme le propose l'industrie pharmaceutique à l'heure actuelle.

L'association d'un test diagnostique et d'un médicament, concernant l'utilisation des biomarqueurs pour le bon usage des médicaments, a conduit l'industrie pharmaceutique à s'allier aux industriels du diagnostic *in vitro* pour proposer des solutions de traitements intégrées. Le développement de nouveaux outils d'analyse (spécifiques, sensibles, rapides

et fiables) et la connaissance précise du génome tumoral ont permis à la cancérologie d'intégrer l'approche de la médecine personnalisée. Davantage centrés sur l'individu et sa spécificité génomique, les traitements anticancéreux ayant recours aux biomarqueurs constituent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge du cancer. Les thérapies moléculaires ciblées ont en effet entraîné un fléchissement significatif des courbes d'évolution de la mortalité par cancer, même si elles en bloquent la progression et ne le guérissent pas. Mais surtout les biomarqueurs compagnons, lorsqu'ils sont associés à un test diagnostique, peuvent déterminer l'efficacité potentielle d'un traitement. Ces avancées et les espoirs thérapeutiques qu'elles suscitent mériteraient d'être plus rapidement pris en compte dans l'accès et le financement des médicaments innovants.

5] L'accès aux médicaments innovants et aux tests de biologie moléculaire

Depuis la mise en place des Plans cancer, le nombre de patients inclus dans des essais de thérapeutiques en cancérologie a crû de façon importante. Ils étaient 24 037 en 2003, 34 067 en 2010 et 44 023 en 2013¹⁶. Comme le note le quatrième rapport d'étape du Plan cancer 2009-2013 : « Grâce au développement de l'offre d'essais et à une meilleure information des malades et des professionnels, la participation des patients aux essais cliniques en cancérologie a augmenté de 57 % entre 2008 et 2010, dépassant ainsi la cible fixée par le Plan cancer. De 2009 à 2011, 183 nouveaux projets de recherche clinique ont été retenus, pour un financement total de 64,5 millions d'euros, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique

16. Institut National du Cancer (INCa), *Plan cancer 2009-2013, 4^e rapport d'étape au Président de la République*, Paris, Présidence de la République, déc. 2011, remis en février 2012.

(PHRC) cancer et du programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC) en cancérologie¹⁷.»

La DGOS (Direction générale de l'offre de soins) et l'INCa ont consenti de grands efforts pour aider à la structuration de la recherche précoce et pour améliorer, dans ce cadre, l'accès des malades aux molécules innovantes.

Mais les médicaments innovants et onéreux ne constituent qu'un volet de la médecine personnalisée en cancérologie. Sans les tests de biologie et de pharmacologie moléculaire qui permettent de caractériser certains cancers, aucune thérapie ciblée n'est possible. De fait, pour un patient atteint de cancer, le choix d'une thérapie moléculaire ciblée ne peut être opéré sans la réalisation d'un test diagnostique et prédictif, permettant de valider le traitement correspondant aux caractéristiques génétiques de la tumeur. Les tests pronostiques, quant à eux, sont effectués à intervalles réguliers, pour suivre l'évolution de la maladie et mesurer l'efficacité des traitements. L'impossibilité d'accéder à un test moléculaire équivaut à une perte de chance pour le patient, qui ne peut pas, dès lors, accéder au traitement ciblé de sa tumeur. Là aussi les efforts sont sensibles et continus pour permettre aux patients d'accéder aux tests qui les concernent. En 2011, 144 000 patients ont bénéficié d'un test moléculaire, contre 61 000 en 2010, soit une augmentation de 45 %¹⁸. Pour autant, même si le montant du financement des plateformes de génétique moléculaire a quasiment triplé depuis la première dotation de 2006, il n'a pas suivi le développement exponentiel du nombre et de la variété de tests réalisés, et la question des moyens de financement et de l'organisation territoriale se pose aujourd'hui avec acuité.

17. *Ibid.*, p. 7.

18. Institut National du Cancer (INCa), *Les Tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012*, INCA, Collection Bilans d'activité & d'évaluation, déc. 2012.

6] Conclusion

Le plan Cancer 2014-2019 prévoit le développement de plateformes de génétique moléculaire permettant de traiter en fonction des spécificités biologiques des tumeurs. L'objectif étant «de tout à la fois stimuler l'émergence de l'innovation et garantir son accès au plus grand nombre», l'apport des nouvelles technologies de séquençage devra permettre «le diagnostic individualisé dans des délais compatibles avec une prise en charge thérapeutique efficace pour tous par le renforcement du maillage territorial des consultations d'oncogénétiques».

Chapitre 2 **Initiatives et actions de soutien de l'Institut national du cancer aux essais cliniques précoces**

Béatrice Bussière, Antoine Hommais, Guy-Robert Auleley¹

Aujourd'hui, malgré les progrès thérapeutiques effectués dans le domaine du cancer, de nombreux malades se retrouvent bien souvent, après plusieurs lignes de traitement, en situation d'échec thérapeutique. Les médecins ont peu de solutions à proposer à ces malades. Ayant épuisé l'arsenal thérapeutique, ces médecins ne disposent plus de molécules commercialisées reconnues efficaces pour le traitement de leurs malades

En revanche, la diffusion de l'information, en particulier sur la santé, n'a jamais été aussi rapide et abondante qu'aujourd'hui, permettant aux malades et à leur entourage de rechercher sur internet, par exemple, l'information disponible concernant à la fois leur maladie, les traitements, notamment les médicaments, les molécules en cours d'évaluation clinique ou les composés testés plus en amont, encore très loin de la clinique mais sources d'espoir. Face à des malades très informés et parfois demandeurs de nouveaux médicaments, certains médecins investigateurs d'essais cliniques proposent de tester

1. Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France.

de nouvelles molécules dont les données précliniques suggèrent un bénéfice sur la maladie. Ces tests ou essais cliniques précoces sont encadrés par une réglementation stricte² et sont examinés par des comités de protection des patients (CPP) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

La majorité des nouveaux composés est issue de la recherche privée et développée par les laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers ayant leurs centres de recherche majoritairement implantés aux États-Unis, la proportion des premiers essais sur l'Homme et des premiers essais de phase précoce y est plus élevée que partout ailleurs dans le monde. Cette prédominance américaine est d'autant plus significative que les essais cliniques de phase précoce sont majoritairement à promotion industrielle, les laboratoires préférant garder la main sur le développement encore précoce de leurs futurs médicaments³. Par conséquent, la part de la France dans les essais précoces et l'accès à ces nouveaux composés pour des essais académiques est faible. Aujourd'hui, l'émergence des thérapies ciblées dites innovantes et de l'immunothérapie entraîne le développement de ces molécules dans un grand nombre d'indications multipliant de ce fait le nombre d'essais de phase précoce. Cependant, ces molécules, majoritairement testées aux stades précoces à l'étranger, n'arrivent en France que dans les phases plus tardives de leur développement, parfois après environ une dizaine d'années, posant ainsi la question de l'accès rapide aux innovations pour les malades en France.

2. [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Reglementation-europeenne-et-francaise/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Reglementation-europeenne-et-francaise/(offset)/7)

3. S. Ehrhardt, L.J. Appel, C.L. Meinert, « Trends in National Institutes of Health Funding for Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov », *JAMA* 314(23), 2015, p. 2566-2567.

Afin de permettre un accès rapide à ces innovations d'une part et de dynamiser la recherche clinique française d'autre part, le Plan cancer 2009-2013 comportait deux actions majeures dans le domaine des essais cliniques précoces⁴:

Action 1.3a: structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux.

Action 1.4: établir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie fédérés dans l'ITMO Cancer (LIR-G5-LEEM).

Ces actions avaient un double objectif: identifier et soutenir des centres de phase précoce d'une part et améliorer l'accès aux nouveaux médicaments anticancéreux pour les malades et pour les médecins en France. L'Institut national du cancer (INCa) est encore pilote de ces actions avec l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) Cancer.

Par ailleurs, la lisibilité et la compétitivité de ces centres d'essais cliniques, grâce à l'identification et le financement public, et la conduite d'essais précoces de nouvelles molécules leur permettent d'être également compétitifs pour la mise en place des grands essais de phase 3 multicentriques et internationaux. Ces médecins et centres investigateurs sont plus facilement choisis pour conduire ces études, augmentant leur «leadership» et l'accès à ces molécules pour un plus grand nombre de malades en France dans le cadre d'essais cliniques.

L'INCa a donc initié un programme de soutien à l'innovation en recherche clinique précoce en mettant en place trois initiatives qui sont la labellisation de centres de recherche clinique précoce, la collaboration avec le National Cancer Institute américain (NCI) autour des essais de phase précoce

4. e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013

et le développement de partenariats public/privé avec des laboratoires pharmaceutiques.

1] Soutien aux investigateurs d'essais cliniques précoces : labellisation des centres académiques d'essais cliniques de phase précoce

Au cours de la réflexion qui avait précédé le lancement du Plan cancer 2009-2013, il est apparu que la France manquait de structures lisibles et compétitives permettant d'avoir une visibilité internationale et d'offrir des infrastructures attractives pour les innovations dans le domaine du cancer.

La mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013 a donc conduit l'INCa à identifier, puis labelliser et soutenir des centres investigateurs spécialisés dans les essais précoces des nouveaux médicaments, permettant ainsi aux acteurs industriels de trouver dans le tissu académique français des interlocuteurs compétents engagés, disponibles et labellisés dans le cadre d'une politique nationale. Un objectif supplémentaire était d'organiser un réseau l'ensemble de ces centres, réseau suivi et coordonné par l'INCa.

Pour sélectionner les centres d'essais cliniques de phase précoce susceptibles d'être labellisés, l'INCa avait organisé un appel à candidatures compétitif. En complément de labellisation, un soutien financier public était prévu pour les centres sélectionnés. La labellisation et le soutien financier avaient pour but de :

- faciliter l'accès aux molécules innovantes des malades en France ;
- augmenter la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger ;
- améliorer la qualité et augmenter le nombre d'essais de phase précoce en France ;

- couvrir à la fois les différentes pathologies du cancer et l'ensemble du territoire (y compris hématologie, pédiatrie et maladies orphelines).

Pour être éligibles, les centres candidats devaient être soutenus par un établissement de santé hospitalo-universitaire, c'est-à-dire centres hospitalo-universitaires (CHU) et centres de lutte contre le cancer (CLCC), autorisés à traiter des malades en cancérologie (chimiothérapie et chirurgie), et disposer de lieux autorisés à mener des recherches biomédicales aux termes de l'article L1121-13 du Code de santé publique⁵. Ils devaient également remplir certains prérequis d'ordre organisationnel tels que disposer de ressources humaines dédiées et d'un lieu dédié, et être reconnus pour leur expertise en recherche clinique précoce. Les critères d'évaluation de cet appel à candidatures permettaient d'évaluer le projet du centre, les procédures de qualité mises en place, l'activité de recherche clinique précoce du centre et la structure de l'unité en charge de ces essais.

Suite à l'évaluation des dossiers de candidature par un comité international composé d'experts indépendants, l'INCa avait donc décidé de labelliser et de soutenir seize structures pour une durée de quatre ans, à partir du 28 octobre 2010. Ces centres sont communément appelés centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²). Entre 2010 et 2014, il s'agissait de onze CLCC et cinq CHU (figure 1) : Institut Gustave Roussy (Villejuif), Centre Léon Bérard (Lyon), Institut Curie (Paris), Institut Bergonié (Bordeaux), Institut Claudius Régaud (Toulouse), CHU Nantes, Institut de cancérologie de l'Ouest – René Gauducheau (Saint-Herblain), Centre hospitalier Lyon Sud, CHU Bordeaux, Centre Georges François Leclerc (Dijon), Institut Paoli Calmettes (Marseille), Hôpital Saint-Louis (Paris), Hôpital européen Georges Pompidou (Paris), Centre

5. legifrance.gouv.fr



FIGURE 1. Répartition géographique des centres d'essais cliniques précoces labellisés par l'INCa entre 2010 et 2014.

Jean Perrin (Clermont-Ferrand), Centre Val d'Aurelle-Paul Lamarque (Montpellier), Centre François Baclesse (Caen).

Pendant cette période, l'INCa, en partenariat avec la Fondation ARC, a financé la structuration de ces centres à hauteur de 8 750 000 euros. Ce financement concernait notamment

le recrutement de personnel afin d'améliorer la qualité et le suivi des essais cliniques de phase précoce du centre labellisé.

L'INCa pilote également le comité de coordination des CLIP², composé des représentants des centres.

Cette labellisation a permis à ces centres de participer aux appels à projets (AAP) lancés par le National Cancer Institute (NCI) dans le cadre de son programme d'évaluation du traitement du cancer. Elle avait également pour objectif de convaincre les industriels de mettre à disposition de ces centres leurs molécules innovantes en développement et l'ambition d'étendre ce modèle, une fois la preuve du concept faite, à l'échelon européen.

2] Accès aux molécules innovantes auprès des firmes installées aux États-Unis à travers la collaboration entre l'INCa et le NCI

Aux États-Unis, le NCI, créé en 1937, est l'agence gouvernementale qui coordonne le programme national sur le cancer⁶. Le NCI a une division chargée du programme d'évaluation du traitement du cancer, le *Cancer Therapy Evaluation Program* (CTEP) ou NCI/CTEP, dont la mission est de financer des programmes nationaux de recherche sur le cancer⁷. Il s'agit d'une part de favoriser la conduite d'essais cliniques évaluant de nouveaux traitements anticancéreux en insistant sur la recherche translationnelle et, d'autre part, d'améliorer les connaissances sur les cibles moléculaires et les mécanismes d'action des molécules. Dans ce cadre, le NCI/CTEP a développé des collaborations avec des laboratoires pharmaceutiques qui mettent à disposition gratuitement des molécules innovantes pour des AAP d'essais cliniques destinés aux équipes américaines et canadiennes.

Dès janvier 2008, l'INCa et le NCI ont décidé de coopérer dans plusieurs domaines, en particulier dans celui des essais

6. cancer.gov.

7. <http://ctep.cancer.gov/> (consulté le 14 décembre 2012).

cliniques de phase précoce. En décembre 2008, le NCI a autorisé plusieurs centres français, identifiés et recommandés par l'INCa en raison de leur expertise en recherche clinique de phase précoce, à soumettre des projets à l'un de ses AAP. Le 31 mars 2010, les deux instituts ont signé une convention de collaboration définissant les clauses de participation des centres français aux AAP du NCI et, surtout, de mise à disposition de molécules innovantes par le NCI à ces centres.

Cette collaboration, première du genre, a abouti à la mise en place d'un premier essai clinique de phase précoce dans les chondrosarcomes avancés testant une molécule inhibitrice de la voie Hedgehog et à l'inclusion du premier patient français le 8 février 2011⁸, premier patient à recevoir cette molécule en France.

Cette collaboration est mise en œuvre et articulée selon un schéma précis (figure 2). Des laboratoires pharmaceutiques mettent à disposition certaines de leurs molécules en développement au NCI/CTEP qui les testent dans des indications spécifiques et non prioritaires dans le programme de développement de ces laboratoires. Pour cela, le NCI/CTEP lance alors des AAP destinés aux centres américains mais aussi, depuis la signature de la collaboration INCa/NCI, aux CLIP². La participation des CLIP² aux AAP du NCI est réalisée à travers l'INCa. Ainsi, le NCI/CTEP transmet à l'INCa les textes des AAP. L'INCa sollicite ensuite le réseau des CLIP² qui soumettent par l'intermédiaire de l'INCa leurs projets d'essais cliniques testant les molécules mises à disposition. Ces projets sont revus par l'INCa, transmis puis évalués de façon compétitive par le NCI/CTEP et, enfin, le laboratoire propriétaire de la molécule. Jusqu'à présent, ces essais mis en œuvre dans

8. A. Italiano *et al.*, «GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcoma: a French Sarcoma Group/US and French National Cancer Institute Single-Arm Phase II Collaborative Study», *Annals of Oncology* 24, 2013, p. 2922-2926.

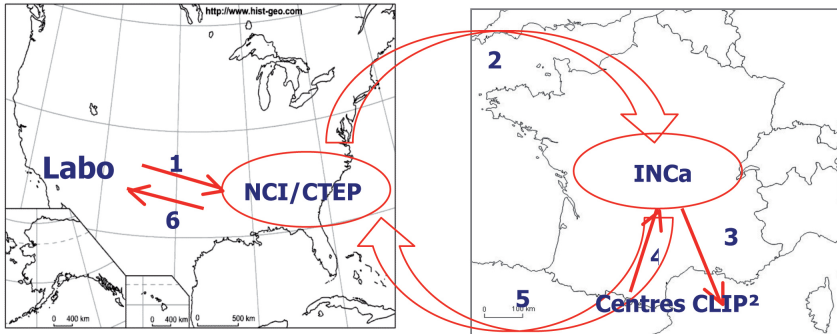


FIGURE 2. Schéma de la collaboration NCI/CTEP et INCa pour les essais cliniques précoces entre 2010 et 2012.

1. Les laboratoires confient des molécules au NCI dans des indications spécifiques.
2. L'AAP lancé par le NCI/CTEP est désormais ouvert à la France via l'INCa.
3. L'INCa sollicite les CLIP².
4. Réponses des CLIP² sous forme de lettres d'intention (LOI).
5. Les LOI revues par l'INCa, sont soumises au NCI pour un examen compétitif par le CTEP puis par la firme.
6. Si approbation par le NCI et le laboratoire, rédaction du protocole et démarrage de l'essai dans les centres français.

le cadre de cette collaboration sont financés par l'INCa, en partenariat avec la Fondation ARC. Lorsqu'un projet français est retenu, la promotion de ce projet est confiée par l'INCa au CLIP² porteur du projet.

Cette collaboration entre l'INCa et le NCI/CTEP est apparue nécessaire à l'INCa car, en améliorant l'accès aux molécules innovantes dans le traitement du cancer pour les patients en France, elle permet la participation des centres français à des essais de phases 1 et 2 testant de nouvelles molécules, notamment des thérapies ciblées.

Six sollicitations ou AAP ont été lancés, auxquels les centres français ont répondu (tableau 1) : cinq lettres d'intention ont été retenues par le NCI et les firmes propriétaires des molécules mises à disposition, trois protocoles ont été validés, qui ont permis la réalisation de deux essais cliniques, les autres

projets retenus ont été arrêtés du fait d'incertitudes portant sur les molécules.

MOLÉCULE	NOMBRE DE PROJETS SOUMIS	PROJETS SÉLECTIONNÉS	ÉTAT D'AVANCEMENT
Antagoniste de la voie Hedgehog	6	Chondrosarcomes Essai CHONDROG	46 patients inclus sur 41 attendus. Présentation orale au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Inhibiteur de Notch	9	Sein triple négatif	Protocole abandonné
Inhibiteur d'AKT	11	Lymphomes diffus à grandes cellules B. Essai AKTIL	15 patients inclus sur les 51 prévus. Essai en cours
Inhibiteur de la voie IGF-1R	12	Tumeurs endocrines	Protocole abandonné
Inhibiteur d'Aurora kinase A	1	Sarcomes	Protocole abandonné

TABLEAU 1. Résultats des centres d'essais cliniques précoces français aux appels à projets du NCI dans le cadre de la collaboration entre l'INCa et le NCI.

3] Accès aux molécules innovantes auprès des firmes pharmaceutiques en France : collaboration INC-laboratoires pharmaceutiques

Parallèlement à la collaboration avec le NCI, l'INCa a entrepris des discussions avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques français et internationaux afin d'établir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie.

La collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques manifestant leur volonté de travailler directement avec l'INCa et avec le réseau CLIP², et de mettre à disposition leurs molécules pour la conduite d'essais cliniques précoces a été approuvée par le comité de déontologie de l'INCa le 27 juin 2011. Le but de cette collaboration est de conduire des essais cliniques précoces dans des indications non encore explorées et en dehors des plans de développement clinique propres de ces laboratoires. Ces essais permettent également aux malades d'avoir accès précocement à des thérapies innovantes à un stade

où leurs pathologies ne sont pas prises en compte par la recherche industrielle.

Cette collaboration est mise en œuvre selon une procédure précise décrivant les différentes étapes et leurs délais. Cinq étapes ont été définies, depuis l'identification des molécules jusqu'au lancement des essais cliniques (figure 3).

L'identification d'une molécule susceptible d'être mise à disposition par un laboratoire pharmaceutique, à travers la collaboration avec l'INCa, pour être testée dans des essais cliniques de phase précoce conduits par des CLIP² a lieu au cours des discussions initiales entre l'INCa et le laboratoire pharmaceutique propriétaire de la molécule. Puis, l'INCa sollicite et recueille l'avis des investigateurs des CLIP² concernant l'opportunité scientifique de lancer un AAP d'essais cliniques précoces avec la molécule identifiée. La décision de lancer un AAP concernant une molécule donnée conduit à la contractualisation entre l'INCa et le laboratoire pharmaceutique grâce à un accord de collaboration qui décrit les clauses et engagements des parties. Ces clauses et engagements sont inclus plus tard dans le contrat liant le promoteur de l'essai clinique et le laboratoire.

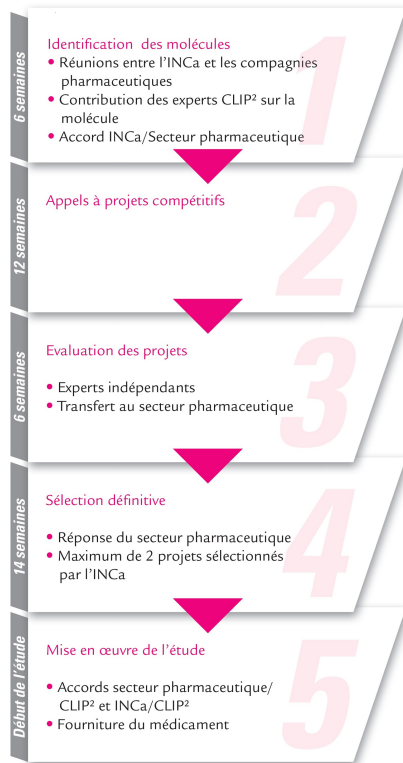


FIGURE 3. Procédure de la collaboration entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques en France.

Depuis la publication du texte de l'AAP qui décrit les champs d'investigation du laboratoire à exclure dans les projets soumis, jusqu'au dépôt des lettres d'intention, il s'écoule au maximum douze semaines. Six semaines après la date de fin de soumission, les projets sont évalués par des rapporteurs indépendants puis débattus en comité. Ce comité d'évaluation fait alors un classement final des projets et la liste des projets sélectionnés est transmise au laboratoire pharmaceutique propriétaire de la molécule. Celui-ci renvoie à l'INCa, dans un délai d'un mois, la liste des projets qu'il ne souhaite pas soutenir accompagné d'un argumentaire. Les raisons peuvent être scientifiques, par exemple l'existence de nouvelles informations cliniques concernant la molécule qui rendent inopportun un axe de recherche proposé dans un projet. Ces raisons peuvent également être logistiques, par exemple lorsque le laboratoire ne dispose pas de la forme galénique proposée par un projet et que les délais imposés ne permettent pas la mise au point de la forme galénique pour la réalisation de l'essai.

Dans le cadre de cette collaboration, le laboratoire a la responsabilité de : mettre à disposition, gracieusement, des molécules innovantes et transmettre toutes les informations concernant ces molécules ; soumettre les données pharmaceutiques aux autorités réglementaires compétentes, parallèlement à la soumission du protocole d'essai clinique par le promoteur ; assurer, par ses propres moyens ou par une société de services désignée par le promoteur, la libération du produit étiqueté «essai clinique» selon la législation en vigueur et sa livraison aux centres participant à l'essai ; informer, tout au long de l'essai clinique, le promoteur de toute donnée concernant la molécule qui pourrait affecter la santé des patients, avoir un impact sur la conduite de l'essai ou modifier l'autorisation réglementaire à poursuivre l'essai clinique.

Le laboratoire n'a par ailleurs aucune implication dans la conduite de l'essai et dans l'analyse des données.

Le financement de ces essais cliniques de phase précoce est assuré à parts égales par l'INCa et la Fondation ARC grâce à un accord de collaboration entre ces deux organismes signé le 24 août 2011.

Depuis la mise en place de cette procédure et jusqu'en 2012, six AAP ont été lancés (tableau 2). Le premier projet retenu a donné lieu au premier essai clinique issu de ce type de collaboration. Onze mois entre l'AAP et les autorisations d'essai clinique se sont écoulés. L'objectif de l'INCa est d'élargir ce type de collaboration au maximum de laboratoires disposant de molécules innovantes qui pourraient bénéficier aux patients en France.

Date de lancement de l'AAP	7 novembre 2011		24 avril 2012		19 juillet 2012	20 août 2012
Molécules proposées	Inhibiteur PI3K/mTor	Inhibiteur PI3K	Anti CDK 4-6	Inhibiteur PI3K/mTor	Inhibiteur P70/AKT	Ac monoclonal afucoylsé anti eGFR
Financement	Au maximum, 2 projets sont financés par molécule					
Projets soumis au comité d'évaluation	18	4	7	13	20	14
Projets sélectionnés par l'INCa	1 (maladie de Kaposi)	1 (cancer de la tête et du cou)	2 (mélanome métastatique et GIST)	1 (leucémie)	2 (sein triple négatif et tumeurs solides)	arrêt
TABLEAU 2						

4] Conclusion

Les initiatives et actions de soutien de l'INCa aux essais cliniques précoces ont démontré leur faisabilité et atteint leurs buts : labelliser des centres d'essais cliniques de phase précoce et mettre à disposition des malades en France des molécules innovantes. La labellisation des centres d'essais cliniques de phase précoce, la collaboration avec le NCI/CTEP et le partenariat public/privé répondent donc aux objectifs fixés par les actions 1.3 et 1.4 du Plan cancer 2009-2013. Ils permettent un accès précoce et rapide à des molécules innovantes dans

des indications ne faisant pas partie des priorités du développement des laboratoires.

Bien que la répartition géographique des CLIP² paraisse incomplète, la participation à leurs essais cliniques précoces par des centres non labellisés par l'INCa, certains étant situés dans d'autres zones géographiques que les CLIP², accroît l'accès en termes géographiques aux molécules innovantes testées en France. D'autre part, ces centres non labellisés bénéficient des moyens mis en place pour ces essais tels que les audits systématiques des essais cliniques faisant partie de ce programme.

L'INCa met en œuvre d'autres programmes avec l'objectif d'assurer un accès égal pour tous les patients et malades aux soins en France. Le soutien aux plateformes de biologie moléculaire vise à assurer la prise en charge gratuite de tests associés à une thérapie ciblée. Au cours de l'année 2013, le programme d'Accès sécurisé aux innovations thérapeutiques (AcSé) proposera aux personnes atteintes de cancer métastatique en échec, au-delà des ressources thérapeutiques validées, d'accéder à un traitement basé sur l'anomalie moléculaire caractérisant leur tumeur dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Addendum

Depuis 2012, l'INCa a poursuivi ses initiatives visant à accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques. Dans une volonté de continuité des actions mises en place en 2010, le Plan cancer 2014-2019 a souhaité renforcer son soutien à des centres d'essais cliniques de phases précoces. Ainsi, l'action 5.3 de ce nouveau Plan a pour objectif de «poursuivre l'effort de développement de centres d'essais précoces (CLIP²) pour une meilleure couverture territoriale et favoriser la création de centres dédiés aux enfants». Dès 2014, un nouvel appel à candidatures compétitifs a été organisé par l'INCa. De la même

manière que lors du premier appel à candidatures, en complément de la labellisation, un soutien financier est prévu pour les centres retenus. Ainsi, en 2015, l'INCa a labellisé à nouveau seize centres⁹. Six d'entre eux ont également été reconnus et labellisés pour leur compétence dans la conduite d'essais cliniques précoces en cancérologie pédiatrique. Un financement supplémentaire dédié au renforcement de la structuration de la partie pédiatrique de ces CLIP² a été attribué par l'INCa en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer.

La coopération avec le NCI s'est poursuivie et la signature d'une nouvelle convention de collaboration en octobre 2015 a permis de prendre en compte les évolutions des missions du NCI-CTEP. Les équipes françaises des CLIP² peuvent maintenant développer en partenariat avec le NCI-CTEP des projets innovants évaluant les molécules¹⁰ mises à disposition par le NCI au travers de ces partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, deux nouveaux essais ont pu démarrer en partenariat avec les États-Unis.

Enfin, les collaborations entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques se sont renforcées, avec la mise à disposition par ces derniers d'un nombre important de molécules innovantes concernant un même appel à projets. Fin 2015, ces partenariats ont permis de lancer dix appels à projets avec les molécules de huit laboratoires différents et qui ont abouti à la sélection de dix-sept essais cliniques de phases précoces financés par l'INCa en partenariat avec la Fondation ARC.

9. e-cancer.fr/content/download/102286/1124282/file/Publication-resultats-CLIP-2015-2019.pdf

10. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/ctep_active_agreements.xlsx

Questions de méthode

Chapitre 3 **La notion de personne dans la « médecine personnalisée »**

Jean-Claude K. Dupont¹, François Doz²

*Il arborait une expression calme et neutre,
une persona adaptée à la situation.
Le masque était en place, il le sentait³.*

Le terme de « médecine personnalisée » (*personalised medicine*) a semblé s'imposer comme une nouvelle frontière de la recherche de nouveaux anticancéreux à partir du développement de thérapies ciblées visant à adapter (*tailor*) le traitement des patients individuels, en fonction du profil moléculaire de la tumeur dont ils sont atteints. Cette terminologie a rapidement suscité une réflexion et des débats sur l'adéquation ou l'inadéquation de cette notion de « personnalisation » sur la (seule) base de caractéristiques biologiques ou génétiques⁴.

Premièrement, l'individualisation en question reste limitée à la distinction de sous-groupes de patients et ne saurait épuiser toute l'individualité et la variabilité biologiques de chaque individu. Les bénéfices thérapeutiques en termes d'efficacité et de tolérance doivent être reconnus, ainsi que les conséquences

1. Chaire Hospinomics, AP-HP – École d'économie de Paris (PSE).

2. Institut Curie et Université Paris Descartes.

3. P. K. Dick, *Le Maître du haut château*, J'ai lu, 2012, p. 233.

4. F. Doz, P. Marvanne & A. Fagot-Largeault, «The person in personalised medicine», *European Journal of Cancer*, 49(5), 2013, p. 1159-1160.

positives sur la connaissance des maladies. Cependant, la réponse individuelle conserve sa part d'imprévisibilité et la promesse de personnalisation peut être trop forte là où les comorbidités du patient et l'iatrogénie des traitements demeurent variables et largement impondérables. Deuxièmement, la prise en charge de chaque patient ne se réduit pas à l'administration d'un traitement, puisse-t-il être le plus adapté, le plus efficace et le mieux toléré possible. Le «soin» (*care*) apporté au patient en tant que «personne» implique la prise en compte et la satisfaction de besoins spécifiques, ce qui est possible seulement à travers l'ensemble des relations humaines qui se nouent durant l'odyssée⁵ (*journey*) dans la maladie. La personnalité du patient, le vécu (*experience*) de la maladie et les différents aspects de la sociabilité ne sont pas appréhendés par une meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogénèse.

Pour ces deux raisons, après une phase d'engouement, la terminologie «médecine de précision» tend aujourd'hui à remplacer (avec une bien meilleure précision!) celle de «médecine personnalisée». En s'informant de la clinique en cancérologie pédiatrique, ce chapitre vise à détailler d'un point de vue épistémologique et philosophique ces raisons que nous avons de tordre le cou à une manière, par rapport à une autre, de parler des évolutions scientifiques qui bouleversent actuellement le paysage de la recherche, de la clinique et de la décision publique en matière de lutte contre le cancer. Nous discutons en conclusion de ce que cet exercice a de bénéfique et de fertile en termes de pistes de réflexion et de recherche sur les traitements et sur les services de santé en cancérologie.

5. Pour traduire l'expression de plus en plus courante de *cancer journey*, «parcours» peut être trop désincarné et «voyage» trop euphémique. L'odyssée nous semble intégrer les dimensions d'une expérience subie, longue et transformatrice, à l'image d'Ulysse qui a erré, avec détermination, vers un but précis.

1] De la « personnalisation » à la « précision » : contexte épistémologique d'un changement de vocable

Dans les années 1970, les chimiothérapies ont représenté une avancée majeure en termes de survie dans de nombreuses pathologies, souvent au prix de problèmes de tolérance et d'événements indésirables. Il s'agit en effet de drogues qui s'attaquent indistinctement aux cellules saines ou cancéreuses (traitements cytotoxiques) et le « bon » traitement est celui qui est administré à une dose suffisante pour être efficace mais cependant inférieure à celle qui mettrait en danger la vie du patient (à la « dose maximale tolérée »⁶). Dans ce cadre, une standardisation des traitements, des indications et des posologies représente une garantie de sécurité et d'efficacité moyenne pour les patients cancéreux. En effet, même si des tentatives ont existé d'individualiser les prescriptions de chimiothérapie pour les intensifier jusqu'à atteindre une efficacité maximale patient par patient⁷, la voie qui s'est rapidement imposée a été celle d'une protocolisation des traitements car elle concilie les principes de bienfaisance (par les garanties qu'elle offre d'efficacité), de non-malfaisance (par la minimisation des événements indésirables) et de justice (par l'égalité de traitement qu'elle introduit entre les patients quel que soit le lieu de soin). Le processus d'innovation et de développement d'un nouveau traitement anticancéreux est dans ce contexte bien connu et séquentiel ; il consiste en différentes phases d'essais

6. La DMT, recherchée dans le cadre d'un essai de phase 1 (introduction chez l'homme), est la dose au-delà de laquelle l'administration d'une drogue risquerait d'impacter la survie du patient.

7. G. Rosen & A. Nirenberg, « Chemotherapy for osteogenic sarcoma: an investigative method, not a recipe », *Cancer Treatment Reports*, 66(9), 1982, p. 1687-1697. Voir J.-F. Morère, M. Piccart & J.-M. Nabholz, *Thérapeutique du cancer*, Springer, 2001, p. 791 : « L'expérience insuffisante de certains thérapeutes ne leur permet pas d'adapter individuellement les posologies ni de faire une chirurgie conservatrice fiable. »

cliniques. Ces différentes phases sont conçues afin de déterminer de manière progressive d'abord la dose à laquelle un nouveau traitement peut être administré chez l'homme sans toxicité iatrogène immédiate ou «événement indésirable grave» (essais dits de «phase 1»), ensuite si le traitement a, à cette dose, un effet anticancéreux avéré (essais dits de «phase 2») et, enfin, si cet effet anticancéreux est supérieur aux effets des autres traitements connus (essais comparatifs randomisés dits de «phase 3»). Une quatrième phase, d'observation épidémiologique postérieure à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du nouveau médicament, permet d'en identifier et d'en mesurer les effets indésirables rares ou à long terme. Compte tenu des populations et de la durée d'observation, somme toute limitées dans les essais cliniques, ces effets ne peuvent être capturés qu'en vie réelle. Pour cette raison aussi un nouveau traitement fera l'objet d'une réévaluation à cinq ans par les instances sanitaires, afin de vérifier si les hypothèses en termes d'efficacité au moment de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) sont vérifiées en vie réelle.

La principale limite épistémologique des essais cliniques réside dans le fait que les observations sur l'effet des médicaments sont menées à un niveau statistique, parmi des populations sélectionnées selon des critères génériques (âge, comorbidités, stade de la maladie, par exemple). Afin de réduire les risques pour les participants, des comorbidités multiples ou complexes seront généralement des critères de non-inclusion ; les preuves produites le sont donc chez des patients plutôt en meilleure santé que la population réelle. Les observations menées permettent d'établir des corrélations entre le traitement testé et une perspective de réponse, observations qui ne reposent pas sur des explications causales des effets observés⁸. Chaque patient individuel a ainsi un pourcentage de chances de réponse,

8. U. Tröhler, «Surmonter l'ignorance thérapeutique: un voyage à travers trois siècles», in A. Fagot-Largeault (dir.), J.-C. K. Dupont &

ou de risques de toxicités, selon sa ressemblance avec le patient moyen inclus dans les essais. Tout ce qui fait que le patient individuel est unique représente en réalité un élément perturbateur, une source d'incertitude, dans cet effort pronostic ; cette limite épistémologique s'accompagne d'une terminologie par laquelle les patients se trouvent ainsi désignés comme « bons » ou « mauvais » répondeurs à raison des éléments qui signent leur singularité. L'usage des médicaments en vie réelle réserve ainsi parfois des surprises, des déviations par rapport aux indications issues des essais, selon qu'un traitement s'avère efficace ou bien toléré chez certains patients différents de la population de l'essai clinique. L'objectif en réévaluation est ainsi d'identifier la « population rejointe » (la population effectivement traitée) qui est généralement différente de la « population cible » (la population des indications initiales), elle-même nécessairement plus large que la « population d'analyse » de l'essai (les patients qui ont satisfait les critères d'inclusion dans les centres investigateurs). En cancérologie pédiatrique, ces variations entre populations théorique et réelle se traduisent souvent par l'emploi « hors indications » de nombreux traitements du fait de la carence chronique de développements pédiatriques, certainement jugés complexes et peu rentables. Depuis les années 1960, cette situation d'injustice est dénoncée à travers la désignation des enfants comme « orphelins thérapeutiques »⁹, conduisant à une réflexion intense sur l'éthique de la recherche en pédiatrie¹⁰ et aussi à répéter que, décidément, les enfants ne sont pas des adultes miniatures (*not small adults ; one size does not fit all*)¹¹.

V. Guillin (coord.), *L'Émergence de la médecine scientifique*, Éditions Matériologiques, 2012.

9. H. Shirkey, « Therapeutic orphans », *Journal of Pediatrics*, 72(1), 1968, p. 119-120.

10. R. McCormick, « Experimentation in Children : Sharing in Sociality », *The Hastings Center Report*, 6(6), 1976, p. 41-46.

11. J. Gillis & P. Loughlan, « Not just small adults : the metaphors of paediatrics », *Archives of Disease in Childhood*, 92(11), 2007, p. 946-947.

La communauté des oncologues et hématologues pédiatres s'est traditionnellement organisée depuis plus d'une trentaine d'années pour pallier une part essentielle de ces manques par le développement d'essais «académiques». Plus récemment, respectivement en 2002 et 2006, une régulation économique a été adoptée aux États-Unis puis en Europe à travers la mise en place d'incitations financières pour les industriels, positives s'ils mènent un développement pédiatrique ou négatives dans le cas contraire¹².

Les promesses de «personnalisation» des molécules anticancéreuses se comprennent par rapport à ce contexte. De la même manière que le développement de nouveaux médicaments implique – à l'instar de toute autre technologie de santé¹³ – une interpénétration d'enjeux scientifiques, cliniques, éthiques, économiques, réglementaires et sociaux, cette promesse condense dans une expression – la «médecine personnalisée» – des dimensions médicales, industrielles et politiques du soin, à savoir la perspective pour chaque patient d'avoir accès à une thérapeutique adaptée à ses propres besoins de santé. Il ne fait désormais aucun doute que cette promesse ne peut être tenue de manière littérale en l'état des connaissances et des capacités de développement de nouveaux médicaments ; les débats récents sur le prix des nouveaux anticancéreux révèlent les difficultés ne serait-ce que d'approcher cette utopie en termes de soutenabilité à l'échelle des systèmes de santé. Il ne convient pas non plus de déclarer tout uniment rhétorique et non-avenue l'ambition sous-jacente d'évoluer vers une amélioration drastique du profil d'efficacité et de tolérance des traitements anticancéreux, sur la base d'un ciblage des patients, ciblage qui ne peut être que d'une plus grande «précision» comparé aux protocoles de chimiothérapies.

12. <https://bpca.nichd.nih.gov> ; ema.europa.eu (14 déc. 2016).

13. eunetha.eu/hta-core-model (14 déc. 2016).

Ce changement de vocable au profit de celui de « médecine de précision » est certainement préférable car on peut se demander dans quelle mesure l'ambition de « personnaliser » la médecine par le biais d'une individualisation des traitements est elle-même parfaitement légitime. Qu'il soit permis de rapporter ici un événement intéressant qui s'est tenu à l'automne 2013 lors du Congrès européen sur le cancer à Amsterdam. Une session de réflexion sur la « médecine personnalisée » a été organisée sous la forme d'un débat *Oxford Style*, c'est-à-dire entre deux intervenants acceptant d'endosser respectivement les rôles de proposant et d'opposant dans le cadre d'une joute dialogique entre arguments *pro* et arguments *contra* la thématique. La contradiction la plus intéressante à l'encontre de la « médecine personnalisée » a été apportée durant la discussion par plusieurs membres du public qui ont souligné l'inadéquation qu'il y aurait à qualifier de « médecine personnalisée » y compris l'individualisation la plus fine possible des traitements administrés à un patient. En effet, cela ne reviendrait-il pas à réduire l'exercice médical à sa composante technique de prescription, niant les dimensions interpersonnelles de soin (*care*) à travers lesquelles se joue justement toute l'attention portée à la « personne » du patient, à ses besoins, ses préférences et à ses valeurs qui en font un être humain incommensurable à aucun autre ? Il y a dans cet argument à l'encontre de la « médecine personnalisée » une dimension professionnelle évidente. Il s'accompagne en effet de la promotion d'un champ de savoirs et de compétences, celui des sciences infirmières, distinct des sciences biomédicales directement impliquées et mises en valeur à travers le développement de thérapies ciblées. Mais il y a plus profondément un soubassement épistémologique essentiel à cette critique d'une « personnalisation » de la médecine à travers les seuls mécanismes biologiques à l'œuvre dans le développement et le traitement des cancers. Ce soubassement épistémologique a été mis en évidence à travers la question du passage, entre les années 1980 à 2000, de modèles animaux

expérimentaux *pour...* à des modèles animaux *de...*, en l'occurrence de différentes maladies humaines¹⁴. Ce qui se joue dans ce passage, c'est le glissement d'un présupposé épistémique, selon lequel l'expérimentation sur des animaux peut nous renseigner sur des mécanismes fondamentaux invariants du vivant, à un autre présupposé épistémique, à savoir qu'il existerait jusqu'à une «homothétie», une identité et une transposabilité chez l'homme, des mécanismes étudiés chez l'animal¹⁵. Dans le premier cas, l'approche scientifique est caractérisée par une forme de réserve méthodologique en ce qu'elle postule une variabilité importante entre différentes formes de vie par-delà des processus génériques analogues (l'influx nerveux ou l'apoptose cellulaire, par exemple); par principe, on présuppose alors que la réponse clinique à un traitement ressortit de cette part d'irréductibilité de la physiologie humaine à la physiologie animale. À l'inverse, dans la seconde approche, on présuppose que l'expérimentation sur l'animal peut, sous certaines conditions, se substituer à l'expérimentation chez l'homme dans l'étude de telle ou telle pathologie. Ceci est rendu possible par le recours à la modélisation, c'est-à-dire à la simplification et à la réduction de phénomènes complexes (l'évolution d'une tumeur, la réponse à un traitement, par exemple) à certains attributs ou caractéristiques principaux. Même si la validité externe du modèle se mesure à l'aune de sa capacité à prédire un résultat, cette capacité prédictive ou explicative est nécessairement partielle.

La médecine de précision repose sur une telle approche modélisatrice des cancers. Il suffira ici de souligner trois limites inhérentes à toute approche modélisatrice. La première limite tient à la formalisation d'un processus à travers

14. E. Fox Keller, «Models of and models for: Theory and practice in contemporary biology», *Philosophy of Science*, 67 (3), 2000, p. 72-86.

15. G. Gachelin, «De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale», *Revue philosophique de la France et de l'étranger*, 133(3), 2008, p. 319-326.

sa réduction à certaines caractéristiques clés: les résultats obtenus par l'application de ce modèle seront nécessairement assortis d'une frange d'incertitude dont il faudra tenir compte dans le cadre de leur interprétation. Par exemple, le fait que 100 % des modèles de mélanome présentant une mutation du gène BRAF en position V600 répondent à une association de traitements inhibiteurs (encorafénib et binimétinib)¹⁶ ne permet pas de prédire que ce traitement *va* être efficace dans le cas d'un patient particulier dont certaines autres caractéristiques (telles que des comorbidités, des comportements, des expositions environnementales, etc.) peuvent altérer l'efficacité du traitement ou l'évolution de la maladie, ceci à des degrés et selon des mécanismes dont le modèle ne rend pas compte. Une deuxième limite tient au fait que l'analyse des résultats d'un modèle repose nécessairement sur un certain nombre de postulats à propos des mécanismes explicatifs des phénomènes étudiés. Dans le cas des nouveaux traitements anticancéreux, cette limite conduit à de nombreux questionnements sur d'éventuelles perspectives de réponse dans la population des patients qui ne présentent pas la caractéristique « ciblée »: les critères d'éligibilité aux nouveaux traitements ne s'assortissent-ils pas de l'exclusion de fait d'une population qui pourrait en bénéficier? À tout le moins, la preuve d'efficacité dans une population n'équivaut pas à une preuve d'inefficacité dans une autre population et cette différence est essentiellement liée à la qualité du biomarqueur ciblé par le traitement, avec d'ores et déjà des différences importantes enregistrées entre des biomarqueurs très prédictifs (ex. ALK dans le cancer du poumon) et des cas pour lesquels une sensibilité au traitement « ciblé » a pu être observée en l'absence du biomarqueur (ex. PD1-PDL1 ciblé par certaines

16. D. Surdez & E. Daudigeos-Dubus, « PDX ou xénogreffe dérivée de la tumeur du patient, la renaissance d'un modèle oublié: son implication dans la recherche et la clinique de demain », *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique*, 4(4), 2016, p. 237-245.

immunothérapies). Enfin, une troisième limite tient à l'ancrage social et institutionnel de toute recherche, ce en quoi la « médecine de précision » ne fait pas exception. Celui-ci est mis en cause à deux niveaux dans le cadre du tournant actuel vers la médecine de précision en cancérologie. Tout d'abord, sauf à croire en une croissance constante des crédits et des carrières scientifiques, tout investissement dans un champ a un certain coût d'opportunité : les perspectives de financement et de publication dans une voie de recherche s'accompagnent nécessairement de renoncements dans d'autres voies. Le cas des immunothérapies, longtemps délaissées et aujourd'hui réinvesties, en est une illustration parfaite ; elles constituent désormais, avec les thérapies ciblées (médicaments en *-ib*), une des deux voies d'application de la médecine de précision (médicaments en *-ab*). Ce qui est inévitablement plus obscur, ce sont les pistes de recherche auxquelles le développement de la médecine de précision nous conduit à renoncer. Ensuite, en cancérologie, une inadéquation de la régulation en faveur des développements pédiatriques et orphelins est soulignée, à savoir que les incitations mises en place sont centrées sur la « pathologie » alors que la notion pertinente dans la médecine de précision est celle de « mécanisme d'action ». En oncologie pédiatrique par exemple, ceci pourrait conduire une entreprise qui développe un traitement pour une population cible dans le cancer du poumon à être déliée de son obligation de développement pédiatrique, parce qu'il ne s'agit pas d'une pathologie pédiatrique, alors que le mécanisme d'action impliqué – anti-ALK – présente des perspectives intéressantes d'application et d'efficacité dans d'autres maladies pédiatriques comme le neuroblastome ou certains lymphomes.

Ces limites inhérentes à la démarche de modélisation des maladies qui sous-tend la médecine de précision n'ôtent rien aux perspectives de bénéfices cliniques et de progrès thérapeutiques liées à ces nouvelles voies de développement. Mais elles impliquent que les connaissances produites ne sauraient épuiser toutes les questions de recherche et apporter une

compréhension complète des maladies cancéreuses ; en ce sens, le traitement le plus ciblé possible ne pourra jamais permettre d'apporter une réponse « personnalisée », au sens d'une optimisation des résultats cliniques pour chaque patient individuel.

2] Ciblage et individualisation des soins : quelles conséquences pour une distinction philosophique salutaire ?

Si l'on entend par « médecine personnalisée » ce que l'on désigne maintenant par « médecine de précision », la personnalisation des traitements qui est visée est essentiellement liée à l'identification chez le patient individuel de certaines caractéristiques qui permettent de subsumer sa maladie sous un modèle biomédical. En ce sens, le terme ne désigne ni une réflexion sur ce qui constitue une personne – ici, le profil moléculaire de la tumeur dont elle est atteinte – ni une réflexion sur notre capacité à *personnaliser* la médecine, puisqu'il s'agit uniquement de choisir l'alternative thérapeutique la plus adaptée aux caractéristiques de la *tumeur*. Le type tumoral, ou le mécanisme d'action d'un traitement anticancéreux, constitue le « masque » (la *persona*) sous lequel la maladie du patient est appréhendée. À l'inverse d'un travail au niveau de l'individu, il s'agit d'un travail au niveau des indications et des populations, découpées en sous-groupes sur la base de critères biologiques.

D'un point de vue philosophique, ce réductionnisme n'est pas inédit en médecine et il est épistémologiquement fondé. Il est questionnable en revanche du point de vue de ses conséquences sur les représentations qui l'accompagnent et la signification que l'on confère aux changements scientifiques et thérapeutiques en jeu. C'est au *discours* de la médecine dite « personnalisée » qu'il faut s'intéresser ici. Il faut reconnaître à cet égard une difficulté langagière inhérente au passage du registre inadéquat de la « personnalisation » à celui, indéniablement plus adéquat, de la « précision » : il n'y a pas d'adjectif évident pour caractériser cette médecine, là où « personnalisée » était bien commode ; il faut emprunter un détour conceptuel par la méthode employée,

le «ciblage». Le français (médecine de précision *vs.* thérapie ciblée), l'anglais (*precision, targeted*) et l'allemand (*Präzision, gezielte*) sont égaux à ce niveau. S'il ne s'agissait que de commodité de langage, parler par convention de «personnalisation des traitements» et de «médecine personnalisée» serait acceptable¹⁷. C'est bien aux effets de présentation, à la pragmatique plutôt qu'à la sémantique, qu'il faut s'intéresser. Le passage de l'animal «modèle *pour*» à l'animal «modèle *de...*» s'accompagne d'un effet de synecdoque où l'on qualifie de *modèle d'une maladie* l'analyse d'un mécanisme à l'œuvre dans cette maladie¹⁸. L'élément problématique réside dans la dimension rhétorique qu'acquiert cette méthode scientifique dès lors qu'elle permet de légitimer et de promouvoir dans le langage courant *une* orientation institutionnelle et économique de la recherche médicale en recourant allègrement à l'hyperbole, par exemple si une thérapie basée sur l'inhibition de la protéine ALK se trouve décrite comme un traitement «personnalisé» du cancer du poumon. La thérapie a beau rester basée sur un mécanisme d'oncogenèse avéré, l'effet de présentation est trompeur quant à la portée réelle du modèle biologique sous-jacent. La dimension rhétorique inhérente aux termes employés ne se limite pas à une question de présentation (la partie pour le tout) ; elle touche plus fondamentalement à ce à quoi ces termes nous font accroire, à savoir la promesse fallacieuse d'une adaptation systématique des traitements au niveau individuel, ce qui est scientifiquement faux : quelle que soit la congruence (le *fit*) entre des traits diagnostiqués chez l'individu et des mécanismes visés par la thérapeutique, cette identité partielle ne saura jamais épuiser

17. En linguistique, une relation arbitraire est reconnue entre le signifiant et le signifié (F. de Saussure) ou entre le référent et le signe (E. Benvéniste).

18. Gabriel Gachelin cite le cas d'un modèle basé sur l'inactivation du canal chlorure chez la souris, érigé en modèle murin de la mucoviscidose («De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale», *op. cit.*).

l'individualité biologique du patient¹⁹. Deux patients se ressembleront mais ne seront jamais similaires. Cette affirmation en apparence triviale révèle un élément fondamental de tension derrière l'affirmation – présente dans la controverse rapportée lors du congrès d'Amsterdam – que la « personnalisation » authentique de la médecine est, avant tout et sans présumer d'exclusion, un enjeu de soin (*care*) et non de thérapie (*cure*). De ce point de vue, la médecine authentiquement personnalisée n'est pas réductible à une activité scientifique car elle ne cherche pas à *décrire* le patient de la même manière. Le *care* et l'EBM²⁰ s'opposent en ce que l'une offre une description schématisante, tandis que l'autre recourt à une description singularisante, de l'individu malade²¹. Cette exégèse philosophique de la tension autour de la « personnalisation » de la médecine est cruciale pour saisir les bénéfices et les limites de la médecine de précision dans un champ, la cancérologie pédiatrique, où les enjeux d'efficacité et d'individualisation se posent avec une acuité particulière (comparé à d'autres contextes cliniques) *et* de manière spécifique (comparé à d'autres populations de patients).

La gravité du diagnostic (*life-threatening diseases*) implique, d'un côté, une attention particulière portée en cancérologie à une optimisation de l'efficacité de la prise en charge à travers la définition de « schémas thérapeutiques » stricts (*pathways*) et, d'un autre côté, à l'impact biographique, sur la personnalité du patient, du vécu (*experience*) de la maladie compris comme une forme d'odyssée à travers les peurs, les doutes, les espoirs

19. Voir C. Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, chap. XV : « Il est impossible d'avoir deux êtres vivants absolument identiques. »

20. L'*evidence-based medicine* (EBM) désigne la théorie des connaissances médicales fondées sur des preuves expérimentales (*evidence*), éprouvées en particulier dans le cadre d'essais cliniques ou de méta-analyses.

21. Pour les définitions des concepts d'identité, de ressemblance, de similitude et des modalités de description, nous renvoyons à R. Nadeau, *Vocabulaire technique et analytique de l'épistémologie*, PUF, 1999.

et les résolutions inhérents aux traitements et à leurs résultats. Outre la promesse fallacieuse d'une adaptation systématique des traitements au niveau individuel, la notion de «personnalisation» interprétée seulement au sens d'un ciblage biologique peut nourrir une illusion technicienne de la médecine²². Une forte polémique, largement médiatisée, a traversé l'oncologie pédiatrique en France sur ce registre d'une communauté hospitalière accusée d'être tournée vers une approche uniquement médico-technique, dé-personnalisante ou désincarnée, opposée à une pratique médicale alternative et minoritaire, fondée sur l'individualisation des traitements. Un travail anthropologique mené dans un service d'oncologie pédiatrique a analysé «sans complaisance [...] avec une bienveillante neutralité» les relations complexes qui s'établissent entre familles et soignants dans ce contexte hospitalier, fortement protocolisé, pour examiner si «le patient hospitalisé peut [...] conserver sa place de sujet, tout particulièrement en pédiatrie²³». L'auteure conclut que, dans cet environnement très technique, intrusif dans l'intimité physique, relationnelle et décisionnelle des patients et de leurs proches²⁴, «il serait pour autant erroné de parler d'une réification de l'enfant dans cette pratique clinique» quoique l'enjeu reste entier de permettre aux familles de «réaliser ce travail si fondamental de narration de leur propre trajectoire à travers la maladie». Nous ne cherchons pas à solder ou déconstruire ici la polémique ; qu'elle a pu prospérer est, par contre, source d'enseignements. En termes de pragmatique linguistique, elle nous montre que la

22. F. Dagognet, «La médecine générale est une science humaine», entretien avec Serge Cannasse, *Le Quotidien du médecin*, n° 5011, 27 mars 2006.

23. M. Bonnet, *Anthropologie d'un service d'oncologie pédiatrique. De la parole au choix*, L'Harmattan, 2011.

24. Selon la définition des quatre sphères de l'intimité (*privacy*) au sens d'Anita Allen (A. L. Allen, «Genetic Privacy: Emerging Concepts and Values», in M. Rothstein, ed, *Genetic Secrets: Protecting Privacy and Confidentiality in the Genetic Era*, Yale University Press, 1997, p. 31-59.

référence à la « personnalisation » ne peut être faite qu'en tenant compte d'au moins deux paramètres. Le premier est la réception et le contexte d'interprétation (*health literacy*) ; le second est relatif aux attentes du public (la population générale) vis-à-vis de la médecine. Désigner la « médecine de précision » en termes de personnalisation fait certainement encourir des risques importants d'incompréhension, de critiques et de dissensions sans bénéfices autres qu'en termes de commodité linguistique et « marketing ». Il est certain qu'aucun incrément d'efficacité sur des critères de survie et de rémission ne saurait justifier d'ignorer les composantes fondamentales à l'établissement d'une relation médicale authentique, dans ses deux dimensions d'une « alliance thérapeutique » et d'un vécu constructif de l'expérience de la maladie, toute éprouvante et subie qu'elle soit. Finalement, tout l'intérêt du terme « médecine personnalisée » est qu'il met l'accent sur l'importance de repenser la prise en charge cancérologique en termes de « personne » au sens fort. Ici, il ne s'agit pas du typage moléculaire du cancer, mais bien de la prise en considération de la personne elle-même, y compris dans ses aspects familiaux, sociaux, culturels et professionnels. Car, avec ou sans nouveaux agents, ce n'est qu'à cette condition que nous pourrions espérer offrir réellement une prise en charge personnalisée du cancer.

L'affirmation d'une prise en charge globale et personnalisée est un lieu commun du discours actuel sur les maladies cancéreuses. D'un point de vue argumentatif, la notion de « lieu commun » n'a pas de signification péjorative ; elle ne dit rien quant à la vérité ou à la fausseté d'une proposition. Simplement, un « lieu commun » (*topos*) est une proposition qui se passe de démonstration ; aux contradicteurs éventuels de justifier sa remise en cause. Mais cette prise en charge globale et personnalisée des patients atteints de cancer doit-elle avoir lieu à l'hôpital ? Il est de prime abord surprenant de poser la question. Cependant, si les promesses de gains d'efficacité se réalisent, l'avènement d'une médecine de précision pourrait-il conduire l'hôpital à se recentrer sur des missions strictement cliniques

au détriment d'autres qui en complexifient l'organisation et le feraient – peut-être – sortir de son rôle? Pourquoi la société, selon l'expression du choix et des préférences de ses citoyens, ne pourrait-elle pas adopter comme politique de concentrer les ressources de l'hôpital sur une mission, la plus technique – sous-entendu aussi la plus courte et circonscrite – possible? Cette question peut être posée en termes organisationnels ou professionnels, traduisant un souci d'innovation (accent porté sur le développement de nouvelles thérapies), d'excellence (accent porté sur l'accès aux ressources thérapeutiques) ou d'efficacité (accent porté sur la maîtrise technique de l'acte). Le développement de l'ambulatoire dans des spécialités cancéreuses illustre cette volonté de limiter l'emprise de l'hôpital sur la vie des patients en le refondant sur un cœur de métier thérapeutique. La médecine de précision promet-elle des gains d'efficacité tels que la fiction pourrait devenir réalité, et justifier une déprise de l'hôpital, laissant préférentiellement à d'autres espaces la «personnalisation» du soin? Cette question des vertus d'une forme de dé-hospitalisation (non de démedicalisation) des prises en charge est reprise aussi d'un point de vue associatif: l'hôpital est par définition, et de manière antinomique par rapport à son étymologie, un lieu étranger, de contrôle, voire hostile pour les patients²⁵. Dans un contexte de progrès thérapeutiques liés à un ciblage amélioré des mécanismes d'oncogenèse et de réponse aux traitements, ce questionnement d'abord lié au contexte des maladies chroniques apparaît pertinent aussi pour les maladies cancéreuses. D'une certaine manière, le développement d'interventions psychosociales et de mesures d'accompagnement

25. Cette position peut être défendue d'un point de vue associatif en termes de plaidoyer pour l'amélioration de l'articulation hôpital-ville et le transfert de mesures de prise en charge et d'accompagnement vers un environnement plus familier pour les personnes concernées. On peut citer ici l'exemple d'un lieu d'accueil «extra-hospitalier» car «la prise en charge médicale [...] ne suffit pas» (association Dessine-Moi Un Mouton, <http://dessinemoiunmouton.org> consulté le 7 déc. 2016).

à l'hôpital, s'il part d'une bonne intention visant une prise en charge globale de la personne, pourrait reposer sur des postulats erronés concernant les préférences des patients et leurs attentes vis-à-vis de l'hôpital. Après tout, « se faire soigner » résulte par définition d'un arbitrage, c'est déjà mettre entre parenthèses une partie de sa vie personnelle pour la réalisation d'un objectif supérieur, recouvrer la santé, gagner en qualité de vie ou en longévité. Dans ce contexte, il peut être rationnel de chercher à l'hôpital seulement un plateau technique. Dans ce monde possible, apparaîtrait une nouvelle forme d'orthogonalité entre l'efficacité et l'individualisation en vertu de laquelle la « personnalisation » pourrait être une forme d'immixtion et de généralisation induite sur les préférences des individus concernant les caractéristiques de leur prise en charge à l'hôpital. Dans ce monde, les aspects propres à la subjectivité et à la personnalité du patient joueraient un rôle marginal dans la prise en charge hospitalière des cancers, pour autant que cela contribuerait à garantir l'accès aux meilleurs traitements.

Ce monde possible n'est pas applicable en oncologie pédiatrique. Très tôt, des mesures ont été prises pour limiter l'emprise de l'hôpital sur la vie des jeunes patients, par le développement de réseaux de soins ville-hôpital et de prises en charge ambulatoires, et il serait heureux que de nouvelles thérapies de précision permettent encore de réduire les durées d'hospitalisation. Cependant, l'investissement dans le développement d'interventions psychosociales liées de manière générale au soin personnalisé et adapté aux besoins des enfants et des adolescents ne peut pas être réduit, même pour reporter des ressources sur la recherche et la prise en charge au sens strict « médico-technique ». La population pédiatrique présente à cet égard des spécificités qui doivent être prises en compte. En termes d'individualisation, l'élément principal de spécificité tient au fait que des dimensions fondamentales de la « personnalité » du patient, au premier rang desquelles l'autonomie, l'image de soi et la socialisation, ne sont pas seulement mouvantes (nous changeons

tous, notamment au contact de la maladie) mais sont en cours d'acquisition dans le temps même des traitements. Ceci implique de considérer les interventions psychosociales – qui visent les besoins des patients au-delà des besoins de santé – d'un point de vue qualitativement différent; la prise en charge personnalisée en pédiatrie est ce qui rend possible une continuité dans l'acquisition de ces compétences fondamentales malgré les contraintes liées à l'hospitalisation. Des parents ou des professionnels pourraient préférer une prise en charge exclusivement technique sans autre forme de «personnalisation» ou d'individualisation; mais cette préférence – si elle existe – ne fournit pas un argument à l'encontre de ces interventions psychosociales. La spécificité de la pédiatrie repose en effet sur le fait qu'on ne peut pas sacrifier l'intérêt d'un enfant à toutes les préférences exprimées par les adultes, fussent-ils ses parents. Postuler qu'un enfant pourrait choisir de renoncer à la réalisation de certains besoins fondamentaux (*basic needs*)²⁶, au rang desquels la santé mais aussi l'éducation, la socialisation et l'autonomie, pour la réalisation d'autres valeurs reviendrait à commettre une pétition de principe là où l'on ne leur reconnaît pas la compétence d'opérer seuls d'autres choix²⁷. Il est donc de notre responsabilité, collectivement, d'organiser la prise en charge à l'hôpital de telle manière qu'elle intègre une possibilité d'accès aux traitements innovants ainsi qu'à une prise en charge individualisée adaptée aux besoins des mineurs, en tant qu'enfants ou adolescents, par le biais d'interventions psychosociales, par exemple d'une scolarisation ou d'une socialisation avec leurs proches ou leurs pairs.

Nous ne saurions donc collectivement, en tant que société, attacher comme conséquence politique au développement de

26. Cette théorie des besoins, reprise par les Nations unies, provient des travaux du psychologue Abraham Maslow. A. H. Maslow, «A Theory of Human Motivation», *Psychological Review*, 50, 1943, p. 370-396.

27. P. Ramsey, *The Patient as Person*, Yale University Press, 2002, p. 14 : ceci revient à «traiter l'enfant autrement que comme un enfant. Ceci consiste à le traiter comme s'il était une personne adulte».

la médecine de précision un désinvestissement sur les autres dimensions du soin à l'hôpital. En pédiatrie, l'avenir d'un patient peut être obéré par un manquement en termes de thérapie comme en termes d'accompagnement de la jeune personne. Si cette valeur de paradigme de la pédiatrie laisse apparaître des aménagements possibles pour d'autres populations (capables d'opérer d'autres choix pour elles-mêmes), les progrès attendus de la médecine de précision ne sauraient entraîner une reconfiguration telle que l'hôpital pourrait ne plus être conçu comme une forme de « société décente », un « espace public de soin » reliant technicité et sociabilité²⁸.

3] Conclusion

Nous avons opéré dans ce chapitre une revue des limites scientifiques et politiques de ce nouveau modèle de la recherche et des thérapies en cancérologie que constitue la médecine de précision. Deux certitudes se dégagent : la première quant à la pertinence de cette voie de développement et d'innovation ; la seconde quant à l'inadéquation d'une notion de « médecine personnalisée ». Cette voie de progrès indéniable est une étape importante qui sera complétée par d'autres et ne saurait apporter une réponse technique à de nombreux défis pour la médecine, et pour la société, relativement à la prise en charge appropriée des maladies cancéreuses dès lors qu'il s'agit de véritablement prendre soin des *personnes*. Bien au contraire, les développements de la médecine de précision créent de nombreux besoins nouveaux de réflexion et de production de connaissances pour accompagner la recherche médicale.

Un premier besoin de recherche concourant touche au suivi épidémiologique des jeunes patients. La spécificité principale de la pédiatrie tient à l'espérance de vie importante avec les

28. J. Lombard & B. Vandewalle, *Philosophie de l'hôpital*, L'Harmattan, 2007, p. 93-99.

conséquences des traitements reçus par un organisme jeune. Les développements de la médecine de précision promettent ainsi des gains d'efficacité en termes de survie, mais aussi de la tolérance des traitements, de la morbidité induite et des séquelles, par la perspective d'exposer les patients à la bonne dose du bon traitement selon des caractéristiques propres permettant de prédire la réponse. D'importants travaux collaboratifs, rassemblant acteurs industriels, médecins et chercheurs, sont actuellement menés : certains ont d'ores et déjà conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques, tandis que d'autres offrent aujourd'hui de réels espoirs. Il convient cependant de porter aussi l'effort sur le suivi en vie réelle des patients qui ont reçu ces traitements : sont-ils susceptibles de développer d'autres effets à long terme, tels que des résistances ou des cancers secondaires ? Nous devons reconnaître à ce niveau un enjeu éthique d'importance, à savoir que les effets à long terme des chimiothérapies sont connus tandis que les mêmes effets des traitements qui visent à les remplacer ne seront connus qu'à l'horizon de plusieurs années, voire décennies.

Ceci conduit à envisager la question de savoir s'il faudrait réserver, dans des maladies où les traitements standards ont d'ores et déjà une efficacité importante, des thérapies ciblées ou des immunothérapies en deuxième ou troisième ligne de traitement ? Cette question est socialement pertinente pour la raison éthique évoquée et pour une autre, relative au schéma de développement. En effet, le développement des nouvelles thérapies étant guidé par un rationnel scientifique fondé sur un mécanisme causal, nous avons d'emblée des raisons de penser qu'un nouvel agent, dont l'efficacité a été prouvée sur des modèles précliniques, aura une efficacité chez les patients sélectionnés participant aux essais cliniques. Il ne serait donc pas éthique de mener un grand essai de phase 3 randomisé alors que nous avons des raisons *a priori* de penser que le nouvel agent aura une efficacité supérieure chez les patients sélectionnés, par rapport à l'existant (violation de la clause d'équipose). En

conséquence, cet agent arrivera à la phase d'AMM sur la base de données issues d'essais précoces de phase 1-2 et donc sur la base d'éléments plus préliminaires, notamment sur des tailles d'échantillon beaucoup plus faibles, que ce n'était le cas pour les chimiothérapies. Ces données cliniques s'assortissent de nombreuses hypothèses, par exemple en termes de population cible et rejointe, en termes de maintien de l'efficacité, d'apparition de clones résistants ou de tolérance. Les décisions d'inscription à l'arsenal thérapeutique se font donc dans un contexte de plus grande incertitude que ce n'était le cas pour les chimiothérapies et donc d'hypothèses fortes sur l'efficacité des traitements qui devront être vérifiées en vie réelle. Il est donc pertinent de se demander dans quelle mesure il est éthique d'exposer en première ligne un patient à ces nouvelles thérapies alors que le standard peut s'avérer efficace.

Ces traitements nouveaux représentent aussi des défis socio-économiques majeurs en raison de leur coût et de celui de la caractérisation biologique des tumeurs et des individus. Le besoin de production de connaissances à cet égard est majeur, pour accompagner les réflexions et les décisions qui doivent être prises en termes de fixation de prix et de remboursement. La première difficulté est issue du changement décrit dans le schéma de développement. Pour juger de l'efficience d'un nouveau traitement, la méthode standard consiste à rapporter l'incrément de prix à l'incrément d'utilité pour les patients ; il s'agit de déterminer quelles ressources supplémentaires doivent être consenties par la société pour un gain des patients mesuré en qualité de vie. Nous savons qu'un gain de survie peut s'accompagner d'une qualité de vie très dégradée et qu'un traitement peut, de ce point de vue, violer le principe de non-malfaisance car il implique un décrement d'utilité pour les patients. Des décisions engageant des ressources publiques extrêmement élevées sont prises sur la base de tous ces éléments, décisions susceptibles d'entraîner des désinvestissements par ailleurs. C'est donc un enjeu de responsabilité sociale extrêmement forte des entreprises et des

chercheurs que de récolter des données de qualité de vie valides dans le cadre des essais de phase 1-2. Est-il acceptable que ce ne soit pas toujours le cas ? Est-ce à la société et aux patients de supporter le risque inhérent aux paris qui sont pris lorsqu'un médicament est *a priori* efficace en termes de survie, certainement extrêmement coûteux, mais qu'on ne peut pas dire – car les données ne sont pas de qualité suffisante – comment il se situe en termes d'efficience par rapport à ses comparateurs ? Ou lorsque des résultats d'utilité non-valides sont produits à l'appui d'une demande d'AMM ?

Il y a une réflexion importante à mener en termes de modèles de partage des risques liés à l'introduction des nouvelles thérapies issues de la médecine de précision. L'enjeu à ce niveau est de concilier deux exigences, d'accès et de soutenabilité. En l'absence d'un partage raisonnable des risques financiers, le régulateur se trouve en effet placé en position de dilemme entre d'une part différer l'introduction du nouveau médicament jusqu'à l'obtention de données satisfaisantes qui permettent de réduire la marge d'incertitude entourant la décision et, d'autre part, déférer à toute demande d'introduction sur le marché au risque de prendre des décisions toxiques pour l'équilibre du système de solidarité et de prise en charge alors même que l'efficacité et les bénéfices pour les patients ne sont pas pleinement garantis. « Réduire les problèmes à une situation de dilemme est généralement signe d'anxiété²⁹ » ; une recherche bien menée sur les services de santé doit se saisir de ces problèmes dans toute leur complexité pour proposer des modèles de tarification, d'incitation et de partage des risques qui permettent de concilier les deux exigences, d'offrir à chaque patient un accès adéquat à l'innovation et à *tous* les patients une garantie que la qualité et la sécurité des soins est maintenue, qu'ils appartiennent ou non aux populations « cibles ». La médecine de précision a

29. D. Gracia, « Ethical case deliberation and decision making », *Medicine, Healthcare and Philosophy*, 6-3, 2003, p. 227-233

un potentiel, peut-être sans précédent, pour mettre à mal les notions d'égalité et de justice en matière de soin, justement sur la base de cette promesse de « personnalisation » : si chaque traitement peut être individualisé, pourquoi ne pas passer de modèles de tumeur au modèle de la tumeur d'un patient, pour son propre bénéfice et à ses propres frais ? La proposition commerciale existe d'ores et déjà. Seule une recherche exigeante sur les services de santé et en économie peut proposer des modèles alternatifs à cette forme de valorisation.

Ces efforts de recherche médicale et en sciences sociales doivent aussi s'accompagner d'un effort continu pour comprendre de manière qualitative quelles sont les préférences des patients, les modes adaptés de prise en charge susceptibles de faire de l'expérience cancéreuse une part de l'histoire personnelle de chaque patient, qu'il peut intégrer de manière constructive, soit en termes de biographie (préservation de l'image de soi, par ex.), soit en termes de vie sociale (préservation des perspectives professionnelles, par exemple). Au-delà de celles évoquées plus haut, une raison d'entreprendre ces recherches tient au fait que les développements en termes de médecine de précision s'accompagnent d'une exposition forte du public, des patients, de leurs proches à des discours parfois simplificateurs, parfois inappropriés sur des techniques de pointe, complexes et inédites. Les effets délétères en termes d'information et de compréhension doivent être anticipés et corrigés afin de prévenir non seulement l'émergence de nouvelles vulnérabilités mais certainement aussi de nouvelles défiances, formes de rejet ou rigidités vis-à-vis des nouvelles pratiques de recherche qui accompagnent le développement de la médecine précision³⁰.

30. Ce travail bénéficie de résultats générés dans le cadre du réseau européen de recherche sur les cancers de l'enfant et de l'adolescent (ENCCA) financé par la Commission européenne (FP7-HEALTH-F2-2011 grant 261474, WP18).

Chapitre 4 **Apports de l'interdisciplinarité**

Edwige Rude-Antoine¹

Partant des mots de Leibniz : «Ceux qui se bornent à une seule recherche manquent souvent de faire des découvertes qu'un esprit plus étendu, qui peut joindre d'autres sciences à celle dont il s'agit, découvre sans peine. Mais comme un seul ne saurait bien travailler à tout, c'est l'intelligence mutuelle qui peut y suppléer²» et du constat que ce colloque sur les essais précoces n'a pas manqué de s'ouvrir à diverses sciences, puisqu'il a rassemblé autour de cette question des philosophes, sociologues, juristes, méthodologistes, pédiatres, et des cliniciens, le présent chapitre a pour objectif de s'interroger sur l'apport de l'interdisciplinarité et de poser un certain nombre de questions qui sont encore débattues aujourd'hui.

Le mot d'interdisciplinarité continue de rencontrer le scepticisme, sinon l'hostilité d'un nombre encore trop important de chercheurs. L'interdisciplinarité n'est assurément ni une fin en soi, ni la panacée. Si l'ouverture interdisciplinaire ne guérit pas de tous les maux, elle est néanmoins un remède à l'efficacité éprouvée contre les maladies de la langueur disciplinaire,

1. Directrice de recherche au CNRS (IMM-CENJEHESS-CNRS UMR 8178).

2. *Nouvelles lettres et opuscules inédits de Leibniz*, rassemblés par A. Foucher de Careil, Paris, 1857, p. 287.

liées à une spécialisation poussée à l'excès. Elle favorise le renouvellement de l'inventivité scientifique: bien des découvertes, on le sait, se font non pas tant au cœur des disciplines qu'en leurs points de rencontre. Ce qu'il importe de dire ici, c'est que les situations d'interdisciplinarité se présentent sous des modalités très variées, depuis le simple dialogue jusqu'à l'intégration des problématiques au sein d'une communauté scientifique émergente, qu'elles obéissent à des logiques différentes tant de composition que de principe d'articulation, qu'elles servent des objectifs qui ne se confondent pas, les uns plus théoriques et les autres davantage tournés vers l'application, et enfin qu'elles trouvent leur traduction dans des formules institutionnelles diverses. Il n'existe évidemment aucun modèle unique d'interdisciplinarité.

Certes, le passage des disciplines dans les sciences modernes n'est pas nouveau. Il a été au centre de nombreux échanges scientifiques dans les années 1960-1970, une période où l'université était florissante, la science en pleine expansion et où un bouillonnement intellectuel pouvait jaillir de cette confrontation entre les champs disciplinaires. Mais aujourd'hui, même s'il existe de nombreux chercheurs qui travaillent sur un même objet, en essayant de multiplier les approches à partir d'horizons disciplinaires divers, il n'en faut pas beaucoup pour que ce «métissage» soit présenté comme une sorte d'effet de mode.

Une dérive irrationnelle menacerait ces pratiques. À lire et à entendre quelques idées dans certaines sphères peu éloignées des nôtres, il semblerait que les sciences soient aujourd'hui si incertaines d'elles-mêmes, qu'elles ressentent la nécessité de redéfinir leurs frontières. Les systèmes d'évaluation sont marqués par un esprit de corps, par un souci de spécialisation qui ne permet plus au jeune chercheur de vagabonder à travers diverses constructions disciplinaires, de conduire une réflexion aux plans paradigmatiques les plus généraux avant d'effectuer le choix d'un savoir correspondant aux problèmes qu'il pose. Les revues scientifiques sont, elles-mêmes, gouvernées

par des comités de lecture qui se réfèrent à certaines règles de pensée et d'écriture, ayant ainsi un pouvoir décisif sur la trajectoire du chercheur. Les disciplines auraient-elles perdu leur autorité épistémique, expliquant ainsi cette séparation intellectuelle et professionnelle, favorisée par les institutions. Pourtant, comme Einstein le disait, le chercheur doit être ouvert au jeu des possibles. Mais comment ?

En partant de l'idée que la science est une forme de création et qu'un débat contradictoire est nécessaire, se dessine un autre chemin, celui de rompre avec un idéal platonicien sans pour autant renoncer à toute conceptualisation théorique précise. Il s'agit de s'éloigner de cette croyance que la science serait seulement une activité de reproduction de calculs, d'expérience et de preuves. Sur sa route, le chercheur peut considérer qu'il existe une véritable fécondité dans l'échange entre les champs disciplinaires qui l'oblige à se poser un certain nombre d'interrogations qu'il ne se serait pas posé autrement. Pour aborder la complexité du monde qui échappe souvent à la pensée moderne, il faut donc aller prudemment et rigoureusement pour comprendre, faire science et construire une raison renouvelée dont nous avons le plus grand besoin.

Trois modèles pourraient retenir notre attention.

1] La juxtaposition des disciplines

Dans cette démarche, il n'y aurait donc pas d'articulation mais seulement une addition pure et simple des différentes analyses. Il y a une juxtaposition pour un même champ et un même problème des modèles souvent hétérogènes issus de disciplines différentes. Ces modèles offrent des points de vue contrastés sur un objet d'étude qu'ils partagent et reposent sur des concepts et des mécanismes au mieux confrontés qualitativement hors modèles. Dans certains cas, les approches peuvent se révéler compatibles si elles s'expriment dans des langages comparables, voire complémentaires si elles décrivent des mécanismes qui se conjuguent. Ainsi le juriste,

le sociologue, le méthodologiste se penchent sur une problématique avec un savoir-faire spécifique à leur discipline. Chaque discours conserve sa propre texture. Cette multiplicité des angles de vue est enrichissante sur le plan des informations et pertinente dans les procédures d'acquisition, d'évaluation et de transmission de la connaissance. Mais produit-elle véritablement sur le plan épistémologique le discours renouvelé et autonome que l'on peut attendre du travail de recherche? En voulant instituer une praxis propre à chaque discipline, ne tendons-nous pas en même temps à l'isoler des autres? En tenant un discours normatif par exemple sur la méthode juridique, sociologique, philosophique, n'avons-nous pas tendance à faire comme si le droit, la sociologie, la philosophie existait l'une indépendamment de l'autre, voire comme si le droit, la sociologie, la philosophie, au prix d'une institutionnalisation des disciplines, qui est peut-être moins heuristique qu'elle n'y paraît, avaient une réalité et n'étaient que trois entités fictives, construites historiquement (et donc selon la formule de Michel Foucault³, susceptibles d'être politiquement détruites)?

2] Une discipline nourrie par des facteurs externes issus d'autres disciplines

La seconde démarche ensuite, souvent tenue pour synonyme, renvoie à une posture autre. Dans ce cas, la recherche s'opère à partir du champ théorique d'une des disciplines en présence qui développe des problématiques et des hypothèses qui recoupent partiellement celle qu'élabore de son côté une autre discipline. Il s'agit cette fois d'une articulation de savoirs

3. M. Foucault, *Les Mots et les choses. Une archéologie des sciences humaines*, Gallimard, 1966, p. 139: «On veut faire des histoires de la biologie au XVIII^e siècle; mais on ne se rend pas compte que la biologie n'existait pas et que la découpe du savoir, qui nous est familière depuis plus de cent cinquante ans, ne peut pas valoir pour une période antérieure.»

qui entraînent par approches successives, comme dans un dialogue, des réorganisations partielles des champs théoriques en présence. Dans cette démarche, si les disciplines mobilisent des grandeurs hétérogènes affectées à un champ d'intérêt commun, leurs modèles respectifs restent toutefois connectés par des variables d'interface. Dans certains cas, l'articulation entre un modèle central et ses satellites renvoie au traitement de l'objet d'étude considéré selon plusieurs optiques à un même niveau horizontal d'interaction. Dans d'autres situations, l'articulation entre un modèle principal et ses sous-traitants renvoie à l'appréciation du même objet d'analyse considéré cette fois à deux niveaux verticaux d'emboîtement. Cette démarche traduit un conflit entre deux exigences ressenties comme contradictoires et d'inégale influence : d'une part l'exigence de spécialisation au risque de l'enfermement dans des champs de recherche consacrés et de l'installation dans une certaine routine, et d'autre part, l'exigence d'ouverture des frontières disciplinaires et de la circulation des concepts et des méthodes au risque cette fois de la dilution des savoirs.

3] L'intégration entre champs disciplinaires

Cette troisième démarche consiste en une posture selon laquelle le chercheur tente d'abandonner les points de vue particuliers de chaque discipline pour produire un savoir autonome d'où résultent de nouveaux objets et de nouvelles méthodes. Les interactions entre les disciplines et leurs modèles s'exercent comme un va-et-vient, même si les échelles de temps relatives aux phénomènes sous-jacents vont différer selon le sens considéré. En termes de « jeux de langage » est visée ici la construction d'une langue nouvelle et commune, une sorte « d'espéranto d'utopie scientifique⁴ ». Cette démarche semble répondre à ce besoin ressenti de la part de certains

4. F. Ost & M. Van de Kerchove, « De la scène au balcon. D'où vient la

chercheurs pour tenter d'appréhender de façon plus complète leur objet de recherche et leur compréhension globale du monde en ayant une vision *transverse* des disciplines. Son principe essentiel consiste en un refus de diviser le monde et ses problèmes en disciplines. Cette démarche peut mener à une intégration complète et créer une nouvelle discipline qui peut constituer en soi un nouveau champ d'étude scientifique, avec ses propres concepts et méthodes. Dans certains cas, ces modèles peuvent servir de support à une discipline hybride, même si l'une des disciplines composantes reste prédominante quant aux mécanismes qui sont modélisés. Dans d'autres cas, il apparaît une discipline plus œcuménique qui associe les disciplines d'origine sur un pied plus égalitaire, même si elles abandonnent des pans entiers de leurs modèles respectifs.

Nombre de chercheurs ont en effet constaté, sans pour autant en faire une généralité, que parfois, un regard extérieur à la science peut poser les bonnes questions et donner une nouvelle impulsion à la science. C'est cette prise de conscience que l'essentiel n'est pas uniquement dans la discipline, mais peut être ailleurs, au moins partiellement, qui conduit à considérer cette démarche comme une exigence intellectuelle possible lorsque l'on a un besoin de comprendre le tout. Le chercheur se met en quête d'éléments ou de moyens lui permettant d'acquérir une compréhension globale des phénomènes complexes, denses et aléatoires.

Si l'engouement pour cette démarche anime de grands savants, dans des disciplines aussi différentes que la physique quantique, la neurobiologie ou la philosophie, c'est essentiellement pour l'apport d'intelligibilité que la « transhumance des concepts » apporte, comme l'exprime si bien Edgar Morin. « La

science du droit? », in F. Chazel & J. Commaille, *Normes juridiques et régulation sociale*, LGDJ, 1991, p. 78.

perspective globale des problèmes, écrit-il, est enrichie par la multiplicité des perspectives particulières⁵.»

Mais cette démarche s'écarte, par nature, de la norme, parce qu'elle agit au nom d'une vision, celle de l'équilibre nécessaire entre «intérieurité et extériorité» de l'être humain pour répondre à son «entièreté d'être⁶» qui le pousse à vouloir comprendre la totalité d'un problème. Cette vision étant différente du niveau actuel de réalité, c'est en cela qu'elle s'éloigne de la norme édictée par les disciplines.

Si l'idée «trans» qui implique d'aller chercher en dehors des clivages disciplinaires de nouveaux objets et de nouvelles méthodes peut paraître séduisante, il n'est pas possible de nier qu'elle n'est pas sans animer, chez le chercheur, une certaine défiance intellectuelle. Le danger serait de tomber dans un syncrétisme illustrant bien la soif de «tout» comprendre, mais sans l'aspect méthodologique de la démarche scientifique.

Un autre piège concerne les risques de la consommation de la science. La connaissance est liée aujourd'hui au phénomène de suscitation de besoins où le savoir est souvent dilué et donné à doses homéopathiques dans le temps. Le processus de recherche d'informations n'est plus fondé sur un objet de recherche précis qui motive et incite à chercher au travers des sources d'informations reconnues, mais l'appétit de savoir répond au volume de spectaculaire donnée dans la présentation. Où donc est passée la soif d'objectivité, tant prônée il n'y a pas si longtemps? Ce phénomène, si on le doit à des entreprises peu regardantes, on le doit aussi à des scientifiques qui trouvent dans la vulgarisation de la science la médiatisation correspondant à des objectifs plus personnels que pédagogiques. Et le

5. E. Morin, *Carrefour des sciences*, Actes du colloque du Comité national de la recherche scientifique, *Interdisciplinarité*, Introduction par François Kourilsky, Éditions du CNRS, 1990.

6. B. Nicolescu, «Une nouvelle approche scientifique, culturelle et spirituelle – La transdisciplinarité», *Passerelles*, n° 7, 1993.

danger de la vulgarisation est le risque de perdre la richesse de l'apport scientifique et d'arriver à des approximations théoriques engendrant des déformations croissantes tant du message initial que de l'objectif même de l'approche.

Pour conclure, l'interdisciplinarité doit surmonter non seulement l'obstacle de visions du monde difficiles à concilier, mais celui de styles méthodologiques délicats à harmoniser.

Contributions au débat

Chapitre 5 **Les réseaux d'appariements dans les essais précoces en cancérologie**

Sylvain Besle¹

Les études sur la justice et l'égalité en matière de santé ont donné lieu à de nombreux travaux. Parmi elles, la question de l'accessibilité aux soins est certainement celle qui retient davantage l'attention. Si en théorie les citoyens bénéficient des mêmes droits, il existe en pratique de nombreux facteurs discriminants. On le voit avec les débats récents sur les fermetures d'unités de soins, où les patients ont le sentiment, non dénué de pertinence, que selon leur lieu de résidence ils n'ont pas accès aux mêmes services. D'une manière plus sensible encore, il n'est pas toujours évident de garantir à tous un accès juste et égal aux plateaux techniques les plus performants compte tenu des contraintes de régulation des malades et de la nécessaire maîtrise des coûts. La cancérologie est particulièrement concernée par ces questions comme le prouve l'attention portée à ce problème par les différents Plan cancer ainsi que les rapports de l'Institut national du cancer (INCa)².

1. Gemass, Université Paris IV-Sorbonne & Unité de recherche en sciences humaines et sociales de l'Institut Gustave Roussy.

2. Voir notamment la partie sur l'offre de soins du rapport INCa, *La Situation du cancer en France en 2011*, Boulogne-Billancourt, 2011.

Les essais précoces en cancérologie n'échappent pas non plus à cette problématique, notamment du fait de leur complexité et de leur rareté. De plus, ils s'adressent à des patients particulièrement vulnérables dont la maladie est à un stade avancé et pour lesquels l'essai est la source de nombreux espoirs. Ainsi, en dépit de leurs particularités et du peu de patients inclus chaque année³, ils constituent un bon indicateur des enjeux d'accessibilité auxquels les patients sont confrontés tout au long de leur parcours de soins.

Comprendre comment s'organise l'accès à ces essais est donc essentiel à la fois pour garantir aux patients éligibles les mêmes chances de participer s'ils le désirent, mais également pour assurer la production des connaissances scientifiques. Pour cela, nous avons décomposé le parcours du patient jusqu'à l'essai afin d'en déterminer les points clés, ce que le sociologue Andrew Abbott a appelé des bifurcations (*turning point*)⁴.

Afin de dégager les caractéristiques de chacune de ces bifurcations, nous aborderons la problématique de l'accessibilité sous l'angle de la sociologie économique, notamment au regard des éléments qui permettent à un médecin investigateur et à un patient de se rencontrer en vue de la réalisation des essais. À cet effet, nous mobiliserons la notion d'*appariement* empruntée, entre autres, à l'économiste Alvin E. Roth⁵ mais

3. On peut estimer à partir de l'activité déclarée dans le cadre de la labellisation Clipp (Centre labellisé INCa de phase précoce) à environ un millier le nombre de patients inclus par an dans les essais précoces.

4. A. Abbott, *Time Matters. On Theory and Method*, The University of Chicago Press, 1992; M. Bessin, C. Bidart & M. Grossetti (dir.), *Bifurcations. Les sciences sociales face aux ruptures et à l'événement*, La Découverte, 2010; M. Grossetti, *Sociologie de l'imprévisible. Dynamiques de l'activité et des formes sociales*, PUF, 2004.

5. A.E. Roth, «The redesign of the matching market for American physicians: some engineering aspects of economic design», Working paper 3963, 1999; «What we learned from market design», *The Economic Journal*, 118, 2008, p. 285-310; *Experiments in market design*, Brouillon, 2010.

aussi largement utilisée en sociologie⁶. L'analyse des caractéristiques de ces appariements amènera à utiliser la notion de singularité⁷ qui explique pourquoi il ne se forme pas un marché des essais précoces.

Partant de là, nous pourrions déterminer la place des patients dans ces processus d'appariements, sans toutefois rentrer dans le détail de chaque parcours de soins. Pour cela, nous nous aiderons d'outils d'analyse de réseau, aussi appelée analyse structurale. Ce champ se fonde sur l'étude des «interdépendances et de l'absence d'interdépendances entre les membres d'un acteur collectif ou d'un milieu social organisé [formant] un *système d'interdépendances*⁸». Pour dépasser la complexité de ces systèmes d'interdépendances, des *structures* simplifiées sont alors mobilisées pour les expliquer. Ce champ dispose d'une relative autonomie⁹ en sociologie¹⁰, mais il est également de plus en plus utilisé en sociologie économique¹¹.

6. M. Callon & F. Muniesa, «Les marchés économiques comme dispositifs collectifs de calcul», *Réseaux*, 122, 2003, p. 189-233; J.-M. Duprez & M. Barbut, «Apprécier l'homogénéité dans la formation de paires. Similitude et liens sociaux dans le choix du partenaire d'aïkido», *Revue française de sociologie*, 48-2, 2007, p. 333-367; H. White, *Identités et contrôle. Une théorie de l'émergence des formations sociales*, EHESS, 2011.

7. F. Cochoy & S. Dubuisson-Quellier, «Introduction. Les professionnels du marché: vers une sociologie du travail marchand», *Sociologie du travail*, 42, 2000, p. 359-368; M. Callon, C. Méadel & V. Rabeharisoa, «L'économie des qualités», *Politix*, 13(52), 2000, p. 211-239; L. Karpik, *L'Économie des singularités*, Gallimard, 2007.

8. E. Lazega, *Réseaux sociaux et structures relationnelles*, PUF, 2007, p. 5.

9. L'existence d'un *handbook* peut être considérée comme un indicateur de cette autonomie: J. Scott & P.J. Carrington, *Social Network Analysis*, Sage, 2011.

10. J. Scott, *Social Network Analysis*, Sage, 2000; A. Degennes & M. Forsé, *Les Réseaux sociaux*, Armand Colin, 2004; Lazega, *Réseaux sociaux et structures relationnelles*, *op. cit.*

11. M. Granovetter, *Sociologie économique*, Seuil, 2008; P. Steiner, «Vers une sociologie économique relationnelle. L'empire de la valeur

Bien que cette analyse se rapproche des travaux sur les réseaux de diffusion¹², elle tient son originalité de la nature de ce qui circule, c'est-à-dire des patients et non pas des biens inertes.

Le présent chapitre s'appuie sur une étude de terrain réalisée dans deux unités d'essais précoces d'Île-de-France. Elle est composée d'observations des réunions d'équipe et des consultations ainsi que des entretiens avec les patients (n = 25) et les membres du personnel (n = 30)¹³. Des données complémentaires ont également été récoltées auprès d'autres hôpitaux français et étrangers à partir d'entretiens et de données de seconde main¹⁴. Enfin, les chiffres cités sont issus d'une enquête par questionnaire réalisée auprès de 174 médecins ayant adressé¹⁵ une demande de participation à un essai précoce pour l'un de leurs patients¹⁶. Afin d'alléger l'écriture, nous appellerons

d'André Orléan », *Revue européenne des sciences sociales*, 50-2, 2012, p. 207-218.

12. J.S. Coleman, « Social Capital in the Creation of Human Capital », *The American Journal of Sociology*, 94, 1988, p. 95-120; R.S. Burt, « Le capital social, les trous structureux et l'entrepreneur », *Revue française de sociologie*, 36-4, 1995, p. 599-628; B. Vedres & D. Star, « Structural Folds: Generative Disruption in Overlapping Groups », *American Journal of Sociology*, 115(4), 2010, p. 1150-1190.

13. Les noms des patients et des médecins ont été anonymisés; ils sont identifiés par une simple lettre attribuée au hasard. La même lettre désigne toujours la même personne; l'indication du sexe n'est fournie que s'il est nécessaire à la compréhension. Lorsqu'il s'agit d'un entretien on distingue le patient par la lettre « P » et l'enquêteur par la lettre « E ».

14. Ce travail de terrain a pris place dans le cadre de l'étude EgaliCan dirigée par Philippe Amiel et a été réalisé avec l'aide de Valérie Gateau et Christophe Perrey.

15. On entend par « adressage » l'envoi d'un patient vers une unité d'essais cliniques précoces ou un médecin investigateur. Lorsque l'adressage est fait par un médecin, on parlera de médecin adresseur, celui-ci pouvant être ou non le médecin référent du patient, c'est-à-dire celui qui suit et coordonne le traitement du patient pour son cancer.

16. Enquête réalisée avec Renaud Debailly et les étudiants de deuxième année de licence de l'Université Paris IV-Sorbonne en janvier 2013.

«investigateur» le médecin responsable de l'essai et «médecin référent» celui qui suit normalement le patient pour ses soins.

Notre argumentation se décompose en trois temps en partant de l'inclusion dans l'essai à la proposition de participation à l'essai faite par le médecin référent. Ainsi, en partant des patients inclus, il est possible de comprendre en quoi leur parcours les amène à s'orienter vers ces essais. Dans la première partie nous nous intéresserons donc aux processus d'inclusion aux dispositifs mis en place par les investigateurs pour assurer au mieux la participation des patients. Ceci amènera, dans la seconde partie, à s'interroger sur la manière dont se construit la décision des patients de participer à ces essais. Et enfin, dans la dernière partie, nous reviendrons sur le rôle des médecins référents dans l'accession à ces essais.

1] Inclure les patients dans les essais précoces

L'inclusion est une étape clé dans la compréhension des conditions d'accès aux essais cliniques précoces. C'est le moment où les médecins investigateurs sélectionnent les patients parmi l'ensemble des demandes reçues et leur attribuent une place dans un essai. Analyser le fonctionnement de cette étape est donc essentiel pour identifier ce qui permet à un patient d'être effectivement inclus. Pour les investigateurs, l'enjeu de l'inclusion est double : s'assurer de la réussite de l'essai au niveau scientifique et garantir aux patients une participation la plus bénéfique possible.

1.1] Le choix des patients

Pour la bonne réalisation de l'essai, les investigateurs doivent s'assurer que les patients, d'une part, correspondent aux critères d'inclusion définis par les protocoles et, d'autre part, que leur condition physique soit satisfaisante – la participation aux essais n'étant possible que dans une période de stabilité de l'état de santé (un moment où la tumeur n'évoque pas). Si l'inclusion intervient à un stade trop avancé de

la maladie, le risque est de ne pas obtenir suffisamment de données sur la molécule avant que la tumeur ne progresse à nouveau.

«On a un essai négatif et je pense qu'une des raisons majeures, c'est ce que j'ai dit, ça n'a pas plu aux Américains, c'est des mauvaises pratiques cliniques et probablement il y a eu des biais dans l'inclusion des patients qui n'auraient jamais dû rentrer dans le protocole» [Médecin E.].

Dans cet extrait d'entretien, le médecin fait référence à un essai dont le taux d'attrition, c'est-à-dire de sortie prématurée de patients, a empêché l'obtention des résultats. Il n'est alors pas possible de poursuivre le développement de la molécule, ce qui oblige les promoteurs à rallonger l'essai ou à abandonner la molécule au risque de passer à côté d'effets potentiellement bénéfiques.

Mais l'inclusion inadéquate de patients a aussi des conséquences négatives sur ces derniers. En effet, leur participation à ces essais nécessite une rupture avec les traitements standard afin d'éviter toute confusion avec les effets de la molécule testée. Il est donc nécessaire de respecter une période dite de «nettoyage» (*wash-out*) durant laquelle le patient ne reçoit plus de traitements, augmentant ainsi les risques de progression de la maladie et donc de ne pas pouvoir participer à l'essai.

«[Pour un essai de phase 1] je suis obligé de faire un *wash-out* d'un mois. Donc, ça veut dire que pendant un mois, je n'aurai pas de chimio. Donc pendant ce temps-là, les cellules vont monter. Et si ça ne marche pas, si je ne suis pas pris pour une raison x ou y ou si je n'ai pas une bonne dose, on va encore perdre six semaines, un cycle entier pour s'en apercevoir, donc j'aurai eu deux mois de pause thérapeutique. Quand vous êtes dans une phase où la maladie est généralisée, ça monte de partout, deux mois de pause, ce n'est pas bienvenu» [Patient 16].

À ce risque s'ajoutent ceux directement liés à l'essai, les protocoles de phase précoce étant particulièrement lourds

pour les patients (hospitalisations hebdomadaires, nombreux examens à réaliser).

«Après on vous demande de faire tel ou tel examen, ça se passe bien ou mal, moi je n'ai pas de chance, ça ne se passe pas très bien avec moi sur tout ce que j'ai passé, donc ça ne m'arrange pas. Bon c'est ma vie à moi, ça se passe comme ça, ça se déroule comme ça. Alors est-ce que je suis très anxieuse et que les gens le ressentent, je ne sais pas franchement, j'ai passé une biopsie, elle est revenue négative parce que la personne qui me l'a faite n'a pas été dans la tumeur donc trois semaines après j'ai eu de nouveau une biopsie qui là a été... le monsieur est venu s'excuser parce qu'il s'y était très mal pris, il avait fait avec l'échographie, il m'avait très mal installée, moi je le sentais pas, je l'ai dit d'ailleurs en arrivant et effectivement ça n'a pas été. Là on vient de me mettre le Port-a-Cath [cathéter à chambre implantable] au lieu de me le mettre là, on me l'a mis là, j'ai fait une thrombose de la jugulaire. Voilà, c'est plein de petites choses comme ça qui font que... Demain j'ai la biopsie mais j'ai peur» [Patiente 6].

Si les investigateurs doivent prendre en compte l'état d'avancement du cancer lors de l'inclusion, l'absence de bénéfices attendus oblige à ne retenir que des patients en situation d'échec thérapeutique, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'ensemble des thérapies efficaces et les essais de phases ultérieures (notamment de phase 3¹⁷) ont déjà été réalisés. Les médecins se retrouvent donc face à une situation *a priori* contradictoire qui consiste à chercher des patients à la fois en échec thérapeutique et avec une bonne condition physique (OMS 0 ou 1¹⁸).

17. Par définition, un essai de phase 3 (venant après ceux de phase 1 et 2) a plus de chances d'apporter des bénéfices aux patients. De plus, cette phase d'essai vise explicitement à prouver l'efficacité de la nouvelle molécule par rapport aux traitements déjà existants.

18. Le *performance status* OMS va de 0 à 4 ; 0 correspondant à une activité identique qu'en l'absence de la maladie et 4 à une personne alitée incapable de s'occuper d'elle-même.

1.2] L'inclusion comme appariement

Pour respecter ces contraintes, les investigateurs mettent en place un ensemble de procédures permettant d'homogénéiser l'inclusion. Si certains critères peuvent être appréciés objectivement, tels que les facteurs biologiques, d'autres relèvent plus du jugement subjectif de chaque médecin et de la relation particulière avec le patient. C'est par exemple le cas de l'évaluation de la motivation de ce dernier et de sa capacité à accepter certains effets secondaires sans sortir de l'essai. Même si les phases précoces ne sont en général pas orientées vers un type spécifique de tumeur, les investigateurs choisissent quand même les patients les plus à même d'obtenir des bénéfices au vu du fonctionnement de la molécule. Mais ce choix, nécessairement lié aux connaissances du médecin et à son domaine d'expertise¹⁹, peut biaiser partiellement le recrutement si rien ne l'encadre. Chaque essai possède également des critères qui lui sont propres dont l'investigateur doit s'assurer de la présence chez les patients inclus. Par exemple, certains essais nécessitent la réalisation préalable d'une biopsie afin de vérifier que les patients présentent bien une anomalie moléculaire précise.

Ainsi, l'inclusion se rapproche de ce que l'on appelle un *processus d'appariement* où il s'agit d'assurer l'obtention des meilleures paires possible entre l'ensemble des places d'essais disponibles et les demandes des patients. Pour cela, une organisation spécifique est mise en place par les unités de recherche, afin de coordonner et d'objectiver²⁰ ce double travail de *sélection* et d'*appariement*. Cela se concrétise par un

19. La plupart des médecins sont spécialisés dans une localisation tumorale particulière.

20. La coordination se situe à la fois entre les médecins et entre les différents dispositifs d'inclusion qui suivent une certaine répartition dans le temps. L'objectivation consiste quant à elle, à établir des procédures claires pour l'inclusion sous la forme de procédures.

ensemble de dispositifs hétérogènes – analyse des dossiers patients, examens, entretiens avec le patient – permettant à la fois d'exclure les demandes ne correspondant pas aux critères établis (*sélection*) et d'obtenir des couples patient-essai (*appariement*). L'inclusion des patients se rapproche de ce qu'Harrison White appelle une « discipline de type arène [qui] sélectionne et apparie²¹ » et dont « l'*exclusion* complète la *sélection*²² ». L'appariement dans les essais précoces se déroule en deux étapes, la première correspondant à la sélection des patients éligibles aux essais en « général » et la seconde à l'appariement entre un patient et un essai particulier²³.

La première étape vise donc à vérifier que les conditions de santé du patient correspondent bien à celles exigées par les essais précoces en général. En effet, ces essais ont en commun un certain nombre de critères d'exclusion comme, une mauvaise condition physique, la présence de métastases cérébrales, ou un taux de plaquettes trop bas.

« F²⁴ : À Marseille, ils nous proposaient un essai thérapeutique justement, un truc supplémentaire qu'ils ne nous proposaient pas à Nice donc on s'est dit on va aller à Marseille juste pour essayer ce protocole, bon il s'avère qu'on n'a pas pu le faire.

P : On n'a pas pu le faire parce que j'ai une petite tumeur au cerveau qui a fait que je ne pouvais plus rentrer dans le protocole » [Patiente 6].

Les médecins ont donc besoin d'accéder aux dossiers médicaux des patients afin de s'assurer de l'absence de ces critères d'exclusion. Cette évaluation peut se faire soit à distance, par

21. White, *Identités et contrôle. Une théorie de l'émergence des formations sociales*, op. cit., p. 146.

22. *Ibid.*, p. 152.

23. En fonction des unités de recherche cliniques, ces deux étapes sont plus ou moins bien distinguées. La distinction que nous effectuons est avant tout analytique.

24. Fils de la patiente présent lors de l'entretien.

l'intermédiaire d'une demande remplie par les médecins référents, soit lors d'une consultation. Les éléments contrôlés sont généralement des facteurs biologiques (comorbidité, avancement du cancer, analyses sanguines), ainsi que l'âge et la condition physique. Il arrive cependant que d'autres éléments entrent en jeu comme le lieu de résidence du patient – dans certains cas l'éloignement du centre d'essai peut empêcher l'inclusion du patient²⁵.

Les patients ainsi sélectionnés doivent alors être appariés aux essais correspondant au mieux à leur *situation*²⁶. Pour cela, après avoir identifié un essai, l'investigateur voit le patient en consultation afin de vérifier qu'il présente toutes les caractéristiques requises. C'est aussi l'occasion de contrôler certains éléments non évaluables à partir des dossiers médicaux, telles que la condition psychologique du patient, sa motivation et les conditions de sa participation – refus de certains types d'examen, contraintes de déplacement. L'investigateur présente les modalités de l'essai, notamment son déroulement quotidien et les différentes phases d'hospitalisation. Pour cela, il s'appuie sur le document rédigé par le promoteur de l'essai que le patient signera pour donner son consentement éclairé.

Les patients ne sont donc pas dans une situation où ils forment des demandes pour participer à des essais spécifiques mais seulement pour des essais précoces en général. Lors de leur premier déplacement, ils sont, la plupart du temps, encore dans l'incertitude tant sur la nature précise de l'essai qui va leur être proposé que des conditions de cette participation. Cette situation d'incertitude se poursuit même après la

25. Le lieu d'habitation est rarement pris seul en considération, mais il permet d'ajuster les autres critères. Par exemple, un patient présentant des critères biologiques limites ne sera pas retenu s'il habite trop loin de l'unité investigatrice.

26. Le terme de situation est utilisé pour désigner à la fois le type de cancer, la condition physique du patient, les lignes de traitements reçus et les choix du patient (refus des biopsies par exemple).

signature du consentement car des examens complémentaires sont nécessaires pour vérifier qu'ils correspondent bien aux critères d'éligibilité du protocole nécessaire pour commencer l'essai²⁷. Si des critères d'exclusion sont identifiés durant cette période ou que l'état du patient se dégrade celui-ci ne pourra alors pas être inclus. Cette situation, appelée «échec de *screening*», oblige à réorienter le patient vers d'autres essais ou des soins traditionnels. C'est pour le patient et l'investigateur la pire situation car la quasi-totalité des étapes d'inclusion ont déjà été passées, augmentant les risques de reprise de la maladie et obligeant la sélection d'un nouveau patient. La complexité de ces processus d'appariement prend du temps, ce qui laisse les patients dans l'incertitude d'une participation, renforce les problèmes de pause thérapeutique et multiplie les déplacements jusqu'à l'unité d'essai clinique.

La temporalité des processus d'inclusion, ainsi que la nature des dispositifs d'appariement déployés à chaque étape sont donc déterminantes pour comprendre les contraintes d'accès aux essais précoces. Par exemple, la mise en place de fiches de «*screening*», qui permettent de vérifier à distance la compatibilité des patients avec les critères généraux des essais, limite le déplacement de ceux qui ne sont pas éligibles. Mais ce dispositif a pour conséquence de restreindre les demandes ne passant pas par les médecins référents qui sont, la plupart du temps, les seuls aptes à remplir ce document. De plus, l'état de santé des patients rend nécessaire de raccourcir au maximum le temps entre la demande de participation et l'inclusion afin d'éviter tout risque de reprise de la maladie avant le premier jour de l'essai. La question se pose alors de savoir pourquoi, à un moment donné de leur parcours de soins, les patients se portent volontaires pour participer à ces essais.

27. Le premier jour d'essai est appelé J1C1 (jour 1 cycle 1).

2] Un marché des essais précoces inexistant

Si les processus d'appariements décrits précédemment conditionnent l'accès aux phases précoces, ils restent néanmoins soumis au choix des patients, et ce, au moins, à deux niveaux : seuls ceux ayant déposé une demande de participation peuvent être appariés²⁸ et ils peuvent à tout moment et sans justification décider de se retirer de l'essai «annulant» par là même l'appariement. Il faut donc s'intéresser à ce qui pousse un patient à participer à ces essais et à la manière dont il obtient les informations qui éclaireront son choix.

2.1] Le choix des essais précoces

Pour cela, il faut examiner les différentes raisons que mobilisent les patients pour justifier leur participation²⁹. La principale motivation identifiable est l'espoir d'obtenir un bénéfice thérapeutique. L'essai est considéré comme un soin sans réelle distinction avec les lignes de traitements standard, c'est-à-dire comme un simple outil supplémentaire pour combattre la maladie. Cette «confusion» est d'ailleurs renforcée par le vocabulaire proche de la recherche clinique utilisé pour désigner les soins standard en cancérologie où l'on parle par exemple de protocole de chimiothérapie.

«E: Comment est-ce que vous avez réagi quand on vous a proposé de participer à un essai, qu'est-ce que ça évoquait pour vous un essai ?

P: Je me suis pas tellement arrêtée sur l'essai, moi j'ai plutôt vu la chance supplémentaire que j'avais, c'est tout, après, que

28. Nous reviendrons dans la dernière partie sur les raisons qui font que la plupart des patients inclus dans ces essais ne sont pas initialement traités par le médecin investigateur ni même dans l'hôpital de l'unité investigatrice.

29. J.-M. Berthelot (dir.), *Épistémologie des sciences sociales*, PUF, 2001 ; R. Boudon, *Raison, bonnes raisons*, PUF, 2003 ; *La Sociologie comme science*, La Découverte, 2010.

ce soit un essai ou autre chose, c'est-à-dire pour moi, personnellement, ça ne change pas grand-chose, si ça peut marcher pour d'autres tant mieux, mais c'est vrai que ce qu'on recherche c'est d'avoir une solution pour soi, essayer quelque chose et que ça marche» [Patient 21].

Les principales ruptures perçues par les patients se situent au niveau des obligations qu'impose l'essai (biopsies, pauses thérapeutiques, effets secondaires) et plus particulièrement ce qui relève de l'organisation quotidienne : prise de médicaments à heure fixe, hospitalisation hebdomadaire. Ces contraintes sont en effet beaucoup plus importantes que pour une chimiothérapie standard. Si la plupart des patients font clairement la distinction entre recherche clinique et soin conventionnel, les raisons d'agir restent proches voire similaires. Par exemple, si certains expliquent leur participation par des motivations altruistes – faire avancer les connaissances, permettre à d'autres malades d'être soignés –, cela reste toujours sous couvert d'un espoir d'obtenir des bénéfices pour soi. L'identification de ces raisons d'agir ne suffit donc pas à comprendre comment s'élabore le choix de participer spécifiquement à un essai précoce. Il faut alors s'intéresser aux caractéristiques de ces essais afin de comprendre en quoi ils se distinguent des soins habituels.

2.2] Des essais singuliers

Les essais précoces se rapprochent de ce que Lucien Karpik³⁰ appelle des biens *singuliers*, dont il distingue trois spécificités : la *multidimensionnalité*, c'est-à-dire la multiplicité des jugements, *l'incommensurabilité* qui veut qu'un produit ne soit pas mieux qu'un autre et *l'incertitude radicale sur la qualité* empêchant tout calcul probabiliste sur la qualité. La multidimensionnalité des essais précoces se retrouve dans la pluralité des formes de jugement possibles, comme c'est par exemple le

30. Karpik, *L'Économie des singularités*, op. cit.

cas entre les différents acteurs de ces essais. Si les industriels sont attachés à la question de la rentabilité, les médecins, eux, construisent plutôt leur jugement sur les avancées scientifiques possibles ou l'intérêt thérapeutique. Pour les patients, c'est en revanche l'organisation de l'essai qui prime, c'est-à-dire le type d'examen à réaliser, la galénique du médicament ou encore les contraintes quotidiennes. Cette multiplicité des points de vue se retrouve aussi au niveau de chaque type d'acteurs. Par exemple, il n'est pas rare que des médecins ne soient pas d'accord entre eux sur l'intérêt d'un essai.

«Lors d'une réunion, un médecin se plaint du trop peu d'enthousiasme de l'un de ses collègues à inclure des patients dans un essai obtenu grâce à lui. Les raisons de cette attitude sont liées à la faible conviction du médecin investigateur quant aux résultats possibles. Or, l'essai s'est révélé être intéressant et ce dernier, à cause de son absence d'inclusion, risque de se voir mis à l'écart» [Réunion d'équipe].

Ensuite, les différences de mode d'action des molécules testées ainsi que leur organisation propre rendent leur comparaison quasiment impossible, rien ne permettant *a priori* de dire qu'un essai est «mieux» qu'un autre. Enfin, la qualité des essais ne peut pas être déterminée à l'avance ni estimée de manière probabiliste, un essai pouvant être bénéfique à un patient et toxique pour un autre alors même qu'ils ont des profils similaires. Cette situation a donc pour conséquence de limiter la possibilité pour les patients de faire un choix lorsque deux options se présentent à eux.

«P : Je lui ai parlé du protocole qu'on me proposait ici en phase I et lui il a dit "Mais attends, je comprends pas cette histoire de molécule anti-MEC et tout, à Clichy ils en sont à la phase II, faut absolument comparer et tout ça", donc tout d'un coup avec mon ami on lisait les trucs un peu frénétiquement en se disant "Bon alors où est-ce qu'ils en sont, qu'est-ce que c'est exactement?", c'est un peu affreux parce que du coup c'est "Est-ce qu'ils l'ont essayé sur les gens ou pas", donc à la fois faut avoir

la tête sur les épaules et se dire... Faut être objectif, et à la fois si on voit derrière l'humain, c'est un peu dur à accepter, c'est cobaye à quel degré? Et en fait je crois que je me suis un peu protégée en essayant d'être... De pas trop visualiser le truc, bon ça marche plus ou moins bien mais...

E: Et finalement à Clichy ça n'a pas fonctionné?

P: Finalement, et ça c'est ce que je voulais, parce que je me disais finalement moi je ne peux pas comparer deux trucs, je comprends rien au truc, et donc le médecin que j'avais ici et celui que j'avais... Parce que ici j'ai dit "Mais attendez à Clichy ils me parlent de la même molécule, enfin du même truc, du même principe et tout, et eux ils disent ils sont en phase II alors je...". C'est un peu dur là, je ne sais pas ce que je fais? Et finalement ils ont fini par s'appeler pour discuter de mon cas, et dire où est-ce qu'il fallait mieux que j'aille parce qu'après c'est vachement dur, moi je veux bien choisir une marque de fringues, mais une marque de médicaments non, [...] on en était là, c'est-à-dire est-ce que faut choisir Roche ou je ne sais pas quel autre, Bayer... Je ne sais pas quoi» [Patient 12].

Cette singularité des essais amène à poser différemment la question de l'orientation des patients, car dans le cas de biens singuliers ce sont précisément les particularités de chaque produit qui sont censées organiser l'offre et la demande. Or le déploiement des différents dispositifs d'appariements présentés précédemment empêche précisément la formulation de demandes spécifiques de la part des patients. Cette absence d'information ne permet donc pas d'identifier une offre d'essais et, par là même, restreint toute organisation sous forme d'un marché entendu comme le lieu théorique de «rencontre d'une courbe d'offre et d'une courbe de demande³¹». Cette situation a deux conséquences directes: l'absence de marché d'appariements et «l'impossibilité» pour les patients de formuler eux-mêmes des demandes de participation.

31. Steiner, *La Sociologie économique*, op. cit., p. 29.

2.3] Des appariements sans marché

Si les exigences d'un marché d'appariements tel que décrit par Alvin Roth ne s'appliquent pas au cas des essais précoces, l'étude de ce qui les distingue permet de mieux les définir. La première caractéristique identifiée par Roth est l'épaisseur (*thickness*), c'est-à-dire l'existence d'un nombre suffisant de participants sur le marché par rapport aux transactions à réaliser. Dans le cas des essais précoces, aucun des participants n'est en mesure d'estimer l'offre et la demande, il est donc impossible de connaître le volume de transactions à réaliser ni le nombre de participants (patients et médecins). La deuxième caractéristique, corollaire de la première, est le risque de congestion (*congestion*) si des demandes numériquement trop importantes arrivent en même temps et que les dispositifs d'appariements ne sont pas suffisamment rapides pour assurer les transactions. Les phénomènes de congestion observés dans les essais précoces ne tiennent pas à la vitesse des appariements mais à l'asymétrie entre le nombre de places disponibles et les patients éligibles. Dans un sens, l'étude réalisée sur l'ensemble des demandes faites dans une unité d'essais précoces montre que, faute de places, seule la moitié des patients éligibles est finalement incluse. Mais la singularité des essais amène aussi, dans certains cas, à ce qu'aucune demande ne corresponde aux critères établis – par exemple lorsqu'une anomalie génétique très précise est recherchée – faisant obstacle à tout appariement. La troisième caractéristique est la sécurité (*safe*), c'est-à-dire l'assurance qu'il n'est pas plus intéressant d'échanger en dehors du marché et qu'il n'est pas possible d'organiser des stratégies en vue de se soustraire aux règles établies et aux dispositifs d'appariements. Dans notre cas l'absence de coordination entre les centres investigateurs multiplie les canaux d'accès aux essais, empêchant l'identification d'une procédure unique à suivre. De plus, lorsque des règles existent, des stratégies de contournement peuvent s'avérer plus efficaces pour s'assurer de participer aux essais. Par exemple en cherchant à être traité

par un médecin proche des investigateurs, un patient sera plus facilement informé des nouveaux essais disponibles et son dossier sera plus vite traité.

2.4] L'accès aux essais en dehors du marché

Cette absence de coordination sous forme de marché due à la nature des dispositifs d'inclusion – qui limite la formulation de demandes d'essais spécifiques – et à la singularité des essais pose la question de l'accès à l'information.

Cette situation oblige en effet les patients à mobiliser des «dispositifs de coordination³²» auxquels ils délèguent leur choix sur les soins à réaliser et par là même sur les essais précoces. Dans ce sens, la proposition de l'essai suit une logique paternaliste de gestion des soins selon laquelle le médecin doit faire de son mieux pour organiser les soins du patient. Ce dernier n'étant «non seulement [...] pas en position de faire ce qu'il faudrait faire, mais il ne sait pas même ce qu'il faudrait faire ou comment le faire³³».

Le contexte dans lequel se formule la proposition de l'essai est donc déterminant pour comprendre comment les patients font leur choix. L'argumentation des médecins référents relève souvent des mêmes ressorts que les propositions des autres types de soins. À la différence près qu'il est expliqué que cette proposition se justifie par l'absence d'autres solutions. Les patients se retrouvent alors dans une situation qu'ils ne perçoivent pas réellement, la plupart du temps, comme un choix.

«P: Elle m'a demandé si je voulais faire ça [l'essai]. De toute façon, il n'y a pas le choix, hein?

E: Et qu'est-ce qu'elle vous en a dit?

P: Ben elle m'a dit qu'il n'y avait pas grand-chose d'autre. C'était le seul, fallait tenter le coup, c'est tout» [Patient 14].

32. Karpik, *L'Économie des singularités*, op. cit., p. 42.

33. T. Parsons, *Éléments pour une sociologie de l'action*, Plon, 1955, p. 207.

Ce sont ainsi les médecins référents, en proposant aux patients potentiellement éligibles de participer à ces essais, qui jouent un rôle clé dans la coordination de l'offre et de la demande.

3] Un réseau d'appariements

L'absence d'identification directe des essais précoces par les patients amène à considérer la question de l'accessibilité à un troisième niveau : celui du médecin référent.

3.1] Un réseau de médecins

Revenons d'abord sur les difficultés que pose l'inclusion aux investigateurs afin d'identifier qui sont ces médecins référents. Les critères d'éligibilité étant contraignants, peu de patients correspondent à ces conditions. Les investigateurs doivent donc rechercher des patients en dehors de ceux qu'ils suivent habituellement³⁴. Pour cela ils sont amenés à traiter des demandes de patients venant d'autres unités du même hôpital ou de médecins issus d'autres hôpitaux. Les demandes peuvent ainsi venir de tout le territoire national en fonction des besoins d'inclusion³⁵. On peut schématiser ce recrutement sous la forme de cercles concentriques ayant pour centre l'investigateur. Plus le cercle est large et plus le nombre de patients potentiellement mobilisable est important mais ceux-ci sont également plus éloignés. Cette distance entre le médecin référent et l'investigateur peut être géographique, mais résulte surtout du contexte d'exercice des médecins (travail hospitalier ou libéral), de l'implication dans la recherche clinique et de la spécialité. Ainsi, plus le recrutement est large

34. La plupart des investigateurs continuent à suivre des patients pour des soins conventionnels en parallèle de l'activité de recherche clinique.

35. L'inclusion de patients étrangers est possible mais reste très limitée notamment pour des raisons d'assurance maladie et de remboursement des frais médicaux.

et plus le risque d'envoi de patients ne correspondant pas aux critères généraux des essais augmente. Par exemple, l'étude d'une unité dont le recrutement est réparti sur toute la France montre que près de 50 % des demandes ne sont pas recevables, du fait d'un profil inadéquat des patients aux essais précoces (trop de comorbidité, état d'avancement du cancer trop important). Cette situation pose donc la question des motifs qui amènent ces médecins à adresser leurs patients dans une unité de recherche clinique.

3.2] Caractéristiques structurelles

Il faut alors étudier l'organisation de l'adressage pour en distinguer les principales caractéristiques. Celui-ci peut être représenté sous la forme d'un réseau constitué de médecins envoyant leurs patients vers les investigateurs. Si ce réseau se structure au niveau individuel, c'est qu'il n'existe pas de coordination institutionnelle de l'adressage. C'est donc toujours à l'issue de la rencontre singulière entre un patient et son médecin qu'il est décidé de faire une demande de participation. L'absence d'implication des acteurs politiques et institutionnels dans la mise en place de pratiques commune s'explique en partie par la relative méfiance de certains médecins à l'égard de ces essais, et plus précisément à cause des toxicités potentielles et des faibles chances d'obtenir un bénéfice. Même parmi ceux qui ont envoyé des patients vers les essais précoces, 25 % considèrent que la participation présente davantage de risques et seuls 12 % estiment que les chances sont plus importantes.

Cette structuration au niveau interindividuel a deux avantages: sa *souplesse* et son faible *coût*. Souple car le réseau d'adressage n'a pas de frontière fixe et chaque médecin peut y entrer simplement en envoyant un patient. Peu coûteux, car il n'y a aucune condition de participation, ni d'obligation. Si ce type de réseau permet de toucher une large proportion de médecins et donc de patients, l'absence de coordination rend difficile le contrôle des conditions d'envoi des patients. Cette

situation amène de grandes disparités dans le traitement des demandes en fonction des médecins référents, certains ayant des taux d'inclusion proche de 100 % alors que d'autres n'envoient que des patients inéligibles. La facilité de constitution d'un réseau de grande taille trouve donc son revers dans la difficulté de garantir l'adressage de patients éligibles. Cette situation est problématique lorsque l'on considère les obligations qu'impose une telle demande : pause thérapeutique, déplacement, coupure avec le médecin référent.

Mais l'étude du réseau d'adressage ne doit pas se limiter à l'envoi direct entre l'adresseur et l'investigateur car l'étude des trajectoires de patients montre que la plupart d'entre eux ont été suivis par plusieurs médecins consécutifs.

«P: j'étais traitée sur Marseille, service d'oncologie, exactement la même chose qu'ici, et je voulais avoir un autre avis et je suis venue à Villejuif. [Au début j'étais] à Nice, [...] quand j'ai vu les médecins de Nice, on a vu le docteur V. qui est donc oncologue à Nice et le docteur M., c'est un pneumologue [...] il nous a conseillé d'avoir un deuxième avis médical donc voir Dr B. ou [...]. Il m'avait simplement dit: «vous faites ce que vous voulez mais vous avez M. V. qui est vraiment hyper bien sur Marseille mais l'autre c'est l'innovation thérapeutique donc ça peut être un plus pour vous, donc après vous faites votre choix c'est vous qui décidez» et quand on a vu M. B. qui était beaucoup plus tonique, y a pas eu photo» [Patiente 5].

C'est l'ensemble de ce réseau, permettant la circulation des patients, qui doit être étudié. Il faut donc examiner la forme du réseau afin de comprendre quelles sont les conséquences pour les patients. Prenons l'exemple de deux réseaux (figure 1) qui possèdent un même nombre de liens (8) et une densité³⁶ équivalente (0,38). Malgré ces caractéristiques communes, ils traduisent des réalités très différentes. Si l'on considère que le médecin 4

36. La densité d'un réseau étant le rapport entre le nombre de liens présents et le nombre maximum de liens possibles.

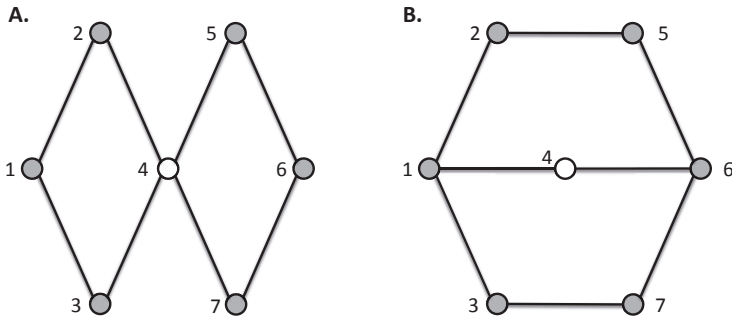


FIGURE 1. Représentation de deux réseaux de médecins (cercles pleins) et de leurs relations (envoi d'un patient). Le cercle vide distingue le médecin investigateur d'un essai clinique.

est le médecin investigateur on constate que, dans la situation (A), quatre médecins accèdent directement à celui-ci alors que, dans le réseau (B), seuls deux médecins ont un accès direct. Ainsi, l'analyse de la structure du réseau permet de déterminer les moyens et les limites d'action des patients. Par exemple, un patient traité par le médecin 2, dans le réseau A accède directement à l'investigateur, alors que dans le B il doit passer par le médecin 1. L'extrait d'entretien précédent est révélateur de cette réalité car c'est grâce à la succession de médecins que la patiente se retrouve traitée dans l'unité d'essai clinique.

Ce type de réseau, en raison même de sa nature – l'envoi de patients – est très instable. Il suffit qu'un médecin cesse d'envoyer des patients pour sortir de fait du réseau. Or chaque nouvel entrant, ou nouvelle relation, peut entraîner des changements structurels et ainsi accroître ou restreindre l'accessibilité des essais. Si l'on reprend le réseau (B) précédent et que la liaison entre le médecin 6 et 4 est coupée, la seule solution pour accéder à l'investigateur est alors de passer par le médecin 1. Cette situation peut correspondre, par exemple, à un départ en retraite d'un médecin. Ainsi, chaque changement du réseau, aussi limité soit-il, peut avoir d'importantes conséquences pour les patients, les isolant de l'investigateur ou, au contraire, les

rapprochant. Mais cette instabilité est en partie compensée par l'existence de pôles de médecins proches les uns des autres, souvent de la même unité, et qui envoient un nombre important de patients. On y distingue les médecins qui par leurs caractéristiques réussissent à relier (*pont*) différentes parties du réseau et comblent ainsi d'éventuels trous structuraux³⁷. Ils réussissent à imposer leurs pratiques – dans notre cas l'adressage des patients – grâce à leur appartenance à de nombreux autres réseaux : coopération scientifique, groupe de recherche clinique³⁸.

3.3] L'influence des patients sur le réseau d'adressage

Décrit de cette manière, le réseau d'adressage s'impose aux patients et contraint ainsi leur parcours de soins. Mais à la différence d'autres études, par exemple sur la diffusion de nouveaux médicaments³⁹, les patients peuvent influencer le réseau dans lequel ils se situent. En effet, si leur choix ne porte pas directement sur les essais précoces, ils peuvent néanmoins, en décidant d'être soigné par un médecin plutôt qu'un autre, changer de dispositif de jugement⁴⁰. De cette manière un patient peut « sauter » d'un point du réseau à l'autre en décidant par lui-même de consulter un autre médecin ou être à l'origine de nouveaux liens. Des voies secondaires peuvent également se créer lorsque l'arrivée du patient est due à la sollicitation d'un proche.

« Dr V. : j'ai un médecin gynécologue qui travaille beaucoup avec l'Institut Curie, qui me fait extrêmement confiance,

37. R.S. Burt, « Le capital social, les trous structuraux et l'entrepreneur », *Revue française de sociologie*, 36-4, 1995, p. 599-628.

38. Vedres & Stark, « Structural Folds: Generative Disruption in Overlapping Groups », *op. cit.*, p. 1150-1190.

39. Coleman, « Social Capital in the Creation of Human Capital », *op. cit.*, p. 95-120.

40. Callon & Muniesa, « Les marchés économiques comme dispositifs collectifs de calcul », *op. cit.*, p. 189-233; Karpik, *L'Économie des singularités*, *op. cit.*

c'est-à-dire dès qu'elle a un cancer du sein c'est Docteur V. Elle a eu ce message d'une patiente qui avait un niveau d'éducation important puisqu'elle avait travaillé au MIT aux États-Unis et qui a un cancer du sein, diagnostiqué – vraiment une maladie agressive – elle me l'a adressée à l'époque, et elle a dit à la patiente qui me l'a redit après parce que le contact s'est très bien fait entre nous deux, elle me dit "Oui, le docteur m'a dit de venir vous voir, que ça serait vous qui me prendriez en charge, mais elle m'a dit, surtout n'acceptez pas d'essai clinique parce que le docteur V. propose beaucoup d'essais cliniques, et elle est responsable de la recherche clinique et tout, vous demandez le traitement standard". Et en fait, cette patiente, c'était le début de l'Herceptin et l'Herceptin a été une révolution dans son cas. Et je lui ai expliqué [...] elle a très, très bien compris et puis le contact... il y a aussi le contact personnel. [...] Cette patiente a eu une réponse et un pronostic énorme puisque c'était dans sa catégorie moins d'un an de survie en métastatique, avec un cancer du sein, et elle a vécu neuf ans, et neuf ans très bien. [...] Et c'est vrai que j'ai continué d'écrire à ce médecin, à cette gynécologue et elle [la patiente] prônait aussi quand elle la revoyait "Eh bien, vous voyez, c'est important la recherche clinique, voyez?" Donc elle a changé mais il y a... il y a ce frein-là, parfois, la peur du côté expérimental» [Docteur V.].

Il est alors nécessaire de s'intéresser aux dispositifs qui facilitent cette circulation dans la mesure où ces situations – dans lesquelles le patient réussit à modifier la structure du réseau – ne sont pas des plus courantes. De plus, les contraintes sur les patients ne doivent non plus être négligées en particulier dans le cas des essais précoces pour lesquels l'accès à l'information est difficile. Le rôle moteur du médecin référent est donc primordial dans les possibilités qu'un patient a d'accéder à ces essais.

4] Conclusion

Ce travail a permis d'identifier les différents niveaux d'accès aux essais précoces. Nous avons tout d'abord montré que

les difficultés d'inclusion obligent les médecins investigateurs à déployer un ensemble de dispositifs d'appariements qui ont pour but de sélectionner et d'associer les patients aux «bons» essais. Cette situation contraint les patients à formuler des demandes pour des essais «en général». Du fait de l'absence d'une offre clairement établie, les raisons à l'origine de leur décision ont quasiment les mêmes fondements que pour les autres soins et subordonnent donc ce choix aux propositions des médecins référents.

Ces derniers, dont les relations se structurent sous forme d'un réseau, ont donc un rôle déterminant dans l'accès aux essais précoces. La mobilisation d'outils d'analyse de réseau permet de sortir de la singularité de chaque parcours de soins, dont la diversité est particulièrement importante en cancérologie⁴¹. Si ce travail montre l'importance d'une approche structurale, il appelle aussi à une étude plus complète de ces réseaux, c'est-à-dire de l'ensemble des médecins ayant suivi les patients envoyés vers ces essais. Ceci permettrait d'identifier empiriquement les *bifurcations* dans les parcours de patients qui conduisent certains d'entre eux à accéder à certains soins et pas à d'autres.

Enfin, le présent chapitre introduit la notion de *réseau d'appariements* qui permet de comprendre comment s'organisent certains échanges en dehors d'un marché. L'absence de marché des essais précoces pose la question du contrôle de l'équilibre de l'offre et de la demande. Le rôle des dispositifs d'appariements est ici déterminant : selon qu'ils se positionnent plus ou moins en amont de l'inclusion, ils peuvent servir à coordonner le réseau de soins. C'est ainsi le cas des fiches de «*screening*» qui aident à réaliser une première sélection avant l'envoi des patients jusqu'à l'unité de recherche clinique. Il faut également s'intéresser à la complémentarité de ces dispositifs avec

41. M. Ménoret, *Les Temps du cancer*, Le bord de l'eau, 2007.

d'autres éléments qui ne servent pas directement à l'orientation des patients vers ces essais. Par exemple, la désignation des centres de référence, en systématisant les demandes de second avis, facilite la circulation des informations relatives aux recherches cliniques. L'investissement récent d'entreprises d'informatique⁴² dans des solutions de partage d'information et d'aide à la décision des soins prouve la pertinence de ces problématiques d'appariements et la nécessité d'en comprendre tous les enjeux sociaux.

42. B.J. Davis, *The information-based transformation to valued-based, personalized healthcare*, et W.S. Dalton, *Building an information platform for new drug discovery*, présentations WIN Consortium, 2012

Chapitre 6 **Inégalités et injustices dans l'accès aux essais précoces en oncologie : qui est le *gatekeeper* ?¹**

Valérie Gateau²

1] Recherche et soin : protection vs accès

Dans l'encadrement éthique et juridique des pratiques biomédicales contemporaines, on distingue classiquement entre recherche et soin. La recherche consiste à tester sur l'Homme une *hypothèse scientifique* – portant sur l'efficacité d'une molécule, d'un traitement, etc. – en vue de la prouver ou bien de l'invalider. La recherche vise donc une connaissance exacte, fondée sur des preuves, pour permettre à la médecine de progresser dans ses thérapeutiques, ce qui est un bénéfice collectif potentiel important. En ce sens, on peut dire que la recherche se caractérise par son objectif : une connaissance exacte, potentiellement bénéfique pour la collectivité. C'est pour cela qu'elle a

1. Ce texte reprend en partie des éléments publiés dans « Sélection, triage et accès des patients aux essais précoces en oncologie en France », in G. Lachenal, C. Lefève, V.-K. Nguyen (dir.), *Sélection, tri et triage en médecine. Pratiques, logiques, valeurs*, PUF, 2014.

2. Chercheur à l'Espace de recherche et d'information sur la greffe hépatique (ERI), Centre Georges-Canguilhem et Hôpital Beaujon, post-doctorante du programme interdisciplinaire Université Sorbonne Paris Cité « La personne en médecine », Université Paris Diderot.

été encadrée au plan légal et éthique selon des critères distincts du soin, qui vise la préservation ou le rétablissement de la santé d'un individu. Pour la recherche, les instances de régulation éthiques et juridiques sont conçues pour assurer sa qualité – pour que la recherche apporte des bénéfices, il faut qu'elle soit scientifiquement rigoureuse – ainsi que la protection des personnes qui acceptent de s'exposer à des risques individuels pour des fins scientifiques et collectives, et dont il faut éviter qu'elles soient manipulées, contraintes ou exploitées³. En effet, dans la mesure où la recherche teste sur des sujets humains, elle comporte des risques potentiels pour le sujet qui s'y prête. Le respect du principe de justice, qui impose de répartir le plus équitablement les risques et bénéfices, est alors conçu comme la nécessité de protéger les personnes *vulnérables* de toute exploitation par la recherche. C'est bien ce que l'on trouve dans le Rapport Belmont : « *Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized [...] should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition*⁴. » Dans les situations de soins au contraire, qui visent directement le bénéfice des individus qui le reçoivent, le respect du principe de justice est conçu comme la nécessité de garantir un accès équitable voire égal aux thérapeutiques disponibles, et la question de l'allocation de ressources rares est centrale.

Mais depuis une vingtaine d'années, les frontières entre soin et recherche semblent plus floues. C'est que, dans de nombreux cas, la balance des risques et bénéfices de la recherche n'est pas

3. Sur l'histoire de la recherche médicale et de son encadrement éthique et juridique, voir A. Fagot-Largeault, *L'Homme bioéthique. Pour une déontologie de la recherche sur le vivant*, Maloine, 1985.

4. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, DHEW Publication No. (OS) 78-0012, 1979, disponible sur videocast.nih.gov.

si simple, en particulier lorsqu'elle est combinée avec des soins et que les participants tirent un bénéfice *thérapeutique* de leur participation à l'essai. Par ailleurs, il s'avère que la protection des plus vulnérables peut avoir des conséquences imprévues : en pratique la «juste» répartition centrée sur les *risques* de la recherche exclut de fait ces populations des *bénéfices* des recherches. Les enfants sont des «orphelins» de la recherche et ne peuvent bénéficier de traitements prometteurs testés uniquement sur l'adulte ; de nombreuses recherches excluent également les femmes, les minorités ethniques, les vieillards, etc. Pour ces différentes raisons, dans les années 1980-1990, la question de la justice dans les situations de recherche se trouve reformulée. Différents groupes de malades (femmes, patients VIH, etc.) se constituent et se font représenter ; ils considèrent que la justice ne repose pas uniquement sur la *protection* contre les risques et dangers de la recherche, mais aussi sur une *opportunité équitable d'inclusion* dans les recherches dont les bénéfices espérés sont importants⁵. Ces demandes et revendications, principalement portées par des associations de patients VIH et de femmes atteintes de cancer jouent un rôle important et conduisent à des modifications dans l'encadrement des recherches. Elles mettent à l'agenda la question des bénéfices de la recherche, mais aussi celle de la place des patients dans le processus de décision et d'accès aux essais, demandent que les minorités et groupes sous-représentés y soient inclus systématiquement, portent les valeurs et attentes des patients dans les sphères scientifiques et politiques⁶, etc. En réponse à ces situations nouvelles, le NIH (National Institute for Health) impose en 1994 l'inclusion de groupes particuliers (femmes, minorités) dans les protocoles de

5. A. Mastroianni, J. Kahn, «Swinging on the pendulum shifting views of justice in human subjects research», *Hasting center report*, 31, n° 3, 2001, p. 21-28.

6. R. Dresser, «Patient advocates in research: new possibilities new problems», disponible sur digitalcommons.law.wustl.edu.

recherche aux États-Unis, ouvrant la porte d'un débat qui se poursuit depuis. En 2010 par exemple, une recherche rétrospective sur 11 000 patients cancéreux est menée au Royaume-Uni pour déterminer dans quelle mesure l'âge, le sexe et l'éthnie contribuent à modifier l'accès aux essais, et dans quelle mesure les disparités de recrutement doivent être « corrigées » par la réglementation⁷. Ces différentes modifications témoignent de ce qu'Anna Mastroianni et Jeffrey Kahn appellent un « mouvement de balancier » qui fait passer les préoccupations éthiques de la question des risques et de la protection à celle des bénéfices, droits et accès. Un des lieux principaux de ce mouvement de balancier est, après la recherche sur le sida, la recherche sur le cancer.

2] Entre justice comme protection et justice comme accès⁸ : le cas des essais précoces en cancérologie

En cancérologie, les « essais précoces » sont les premiers tests d'administration d'une molécule (ou combinaison de molécules) chez l'être humain, faisant suite aux essais précliniques en laboratoire et/ou sur l'animal. Ils concernent environ 2 500 malades participants par an⁹. Classiquement, ces essais de phase I non randomisés visent à évaluer la dose maximale tolérée, c'est-à-dire la toxicité. Ils sont conduits sur de petits nombres de patients (de moins d'une dizaine à une trentaine). Contrairement

7. S. Godden, G. Ambler, A.M. Pollock, « Recruitment of minority ethnic groups into clinical cancer research trial to assess adherence to the principles of the department of health research governance framework: national sources of data and general issues arising from a study in one hospital trust in England », *Journal of medical Ethics*, 36, 2010, p. 358-362.

8. A. Mastroianni, J. Kahn, « Swinging on the pendulum shifting views of justice in human subjects research », *Hasting center report*, 31(3), 2001, p. 21-28.

9. Soit moins de 1 % des personnes participant comme sujets à des essais cliniques en France tous les ans.

aux essais dans d'autres pathologies, en raison de la cytotoxicité des molécules testées en cancérologie, les volontaires sont des malades (et non des volontaires sains), généralement en impasse thérapeutique. Le Comité national d'éthique français (CCNE) a rendu en 2002 un avis assez sévère sur les conditions dans lesquelles sont pratiqués ces essais¹⁰. Il les décrit comme le paradigme de la «*therapeutic misconception*»¹¹, où les patients cancéreux sollicités sont en phase terminale et espèrent à tort un effet thérapeutique de ce qu'ils perçoivent comme un traitement expérimental. Si les essais visés par le CCNE persistent par nécessité, les nouveaux modes d'organisation de la recherche – la recherche «translationnelle» – et les nouvelles stratégies d'essais renouvellent actuellement les questions. La recherche translationnelle, qui émerge aux États-Unis dans les années quatre-vingt-dix, vise à faire le pont plus rapidement entre les avancées de la recherche et le public et à dépasser pour ce faire la division entre la recherche et la mise à disposition, entre recherche fondamentale et appliquée, entre la paillasse et la clinique¹². En cancérologie, les essais au cœur de cette stratégie de recherche sont les essais précoces «modernes», c'est-à-dire guidés par la biologie moléculaire et la bioinformatique (*biology driven*). Ici, les molécules à l'essai visent des cibles protéiques anormales caractéristiques de tel type moléculaire de tumeur; elles ont été identifiées comme candidates

10. Comité consultatif national d'éthique, Avis n° 73 du 26 septembre 2002 : «Les essais de phase I en cancérologie».

11. P.S. Appelbaum, L.H.Roth, C. Lidz, « The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research », *International Journal of Law and Psychiatry* 5(3-4), 1982, p. 319-329.

12. The Translational Research Working Group (TRWG), National Cancer Institute, *Report of the Translational Research Working Group of the National Cancer Advisory Board: Transforming Translation—Harnessing Discovery for Patient and Public Benefit, Final Report*, DHHS, NIH, NCI 2007, disponible sur cancer.gov/aboutnci/trwg/finalreport.pdf (consulté 24 sept. 2012).

crédibles par des *screening* bio-informatique massifs. C'est en ce sens qu'on parle d'essais précoces «ciblés». La particularité de ces essais est qu'ils permettent, en plus des objectifs classiques d'évaluation de la tolérance et du dosage, de vérifier si la molécule atteint sa cible. En s'appuyant sur l'imagerie, ils permettent de rechercher une réponse au traitement qu'ils peuvent détecter plusieurs semaines avant d'autres indicateurs cliniques tels que la réduction (ou la stabilisation) de la tumeur. En ce sens, les essais précoces ciblés proposent *et* l'étude – classique – de la toxicité, *et* une première évaluation de l'efficacité. Les méta-analyses récentes montrent d'ailleurs que dans les essais précoces «modernes» (étudiés entre 1991 et 2002 puis entre 2003-2006), le taux de réponse clinique partielle ou complète est de 10 %; que le taux de longue stabilisation est passé de 35 à 45 %; et que les morts toxiques sont en forte baisse. Mais ces avancées réelles et significatives restent des «petits pas»: 90 % des participants ont une survie sans progression inférieure à 3 mois, et différentes toxicités peuvent dégrader la qualité de vie et produire des effets morbides ou mortels. Au total, il n'est pas évident d'effectuer une juste balance des risques et des bénéfices dans ces situations, et la distinction entre soins et recherches y est difficile: ces essais peuvent être conçus comme des essais risqués sans autre but que la connaissance scientifique, aussi bien que comme des options raisonnables de traitement pour des patients en phase terminale¹³. La difficulté à distinguer les risques et bénéfices de recherches dont la *visée* reste scientifique mais dont les *effets* peuvent être curatifs participe à la confusion qui règne quant à la «juste» sollicitation des patients pour ces essais. Là où la réflexion éthique était centrée quasi exclusivement sur la protection contre les atteintes morales (autonomie) et physiques (risques pour la santé) des sujets, et

13. F.G. Miller, S. Joffe, «Benefit in phase 1 oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option», *Clinical Trials* 5(6), 2008, p. 617-623.

où la recherche était conçue comme un *danger*, les bénéfices potentiels des recherches nouvelles modifient la donne : si les essais précoces – certes risqués – peuvent constituer des voies d'accès pour les malades à l'innovation thérapeutique, comment allouer les places de manière juste ?

Sur ce point, il a été montré que l'allocation ou distribution actuelle générerait des inégalités dans l'accès aux essais¹⁴. C'est qu'à l'heure actuelle, l'inclusion des patients médicalement éligibles n'est pas systématique. Les disparités de recrutement peuvent se produire sur plusieurs plans. La distribution géographique des molécules n'est pas uniforme ; elle dépend de la relation entre investigateurs et industriels et de la politique des centres de soins en matière de recherche (certains volontaristes, d'autres moins). La relation entre oncologues référents et centres d'essais précoces conditionne largement qu'un patient éligible sera ou non adressé vers une équipe d'essais précoces. La relation entre patients et investigateurs, enfin, joue un rôle évident. Certains cliniciens ont tendance à ne pas proposer l'inclusion à des patients médicalement éligibles. Ils considèrent que l'absence de sollicitation est protectrice et vise le bien du patient, son *meilleur intérêt*¹⁵, puisque les phases précoces visent avant tout à faire progresser les connaissances pour mieux soigner les *futurs* patients. Ces comportements « protecteurs » varient avec la perception par le clinicien de l'essai (de ses risques et bénéfices pour le patient) ainsi qu'avec la perception par le clinicien du patient lui-même. Par exemple, la non-sollicitation de patients éligibles

14. Voir par exemple : J. Sugarman *et al.*, « Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Is the enrollment of racial and ethnic minorities in research in the emergency setting equitable? », *Resuscitation* 80(6), 2009, p. 644-649. Voir aussi J.G. Ford *et al.*, « Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review », *Cancer*, 112(2), 2008, p. 228-242.

15. K. Sharkey *et al.*, « Clinician gate-keeping in clinical research is not ethically defensible: an analysis », *Journal of Medical Ethics* 36, 2010, p. 363-366.

est souvent expliquée par l'anticipation d'un refus du patient, ou parce que la balance risque/bénéfice de l'essai est jugée défavorable au patient. Mais la volonté de protéger les patients est en général centrée sur le bien-être ou le meilleur intérêt physique des patients et oublie parfois leur bien-être psychologique et/ou leur volonté d'aider les futurs patients : « Les cliniciens sont susceptibles de valoriser plus volontiers le bien être physique [...] tandis que la détresse psychologique des patients cancéreux est souvent sous-évaluée ou négligée par les oncologues¹⁶. » Par ailleurs, il est probable que ces comportements « protecteurs », qui ne sont ni systématiques ni explicites, participent à des résultats discriminants. Ainsi, il a ainsi été montré, aux États-Unis, que les plus vulnérables (femmes, pauvres, minorités ethniques etc.) étaient largement exclus des recherches¹⁷.

Enfin, même non sollicités pour participer à des recherches, les patients le demandent. Aux États-Unis, une enquête menée auprès de 144 patients cancéreux participant à des essais de phase 1 montre que 24 % des patients interrogés étaient venus d'eux-mêmes. Ils n'avaient pas été sollicités mais s'étaient renseignés et avaient demandé à être inclus dans une recherche : 47 % des patients venus dans le service souhaitaient intégrer une recherche indéfinie, et 29 % voulaient recevoir une molécule *spécifique*¹⁸. Ces demandes nouvelles s'accompagnent de revendications plus structurées : certains patients cancéreux commencent à se regrouper en associations et à demander un meilleur accès voire un *droit d'accès* aux recherches en cancérologie. C'est le cas par exemple d'Abigail Alliance¹⁹, une

16. *Ibid.*

17. R. Dresser, « Wanted single white men for medical research », *Hasting Center Report* jan-feb 1992, p. 24-29.

18. E.J. Gordon, C.K. Daugherty, « Referral and decision making among advanced cancer patients participating in phase 1 trials at a single institution », *The Journal of Clinical Ethics* 12(1), 2001, p. 31-38.

19. Voir abigail-alliance.org/ : « The Abigail Alliance is committed to helping create wider access to developmental cancer drugs and other drugs

association de défense des patients cancéreux qui revendique un droit d'accès aux molécules expérimentales pour les patients en fin de vie. C'est aussi le cas de patients individuels comme Frédéric Secrétan, malade atteint du cancer, qui tenait un blog sur lequel il rendait compte de son combat pour décloisonner l'information en cancérologie et faciliter l'accès aux nouvelles molécules dans le cadre des essais cliniques²⁰. Ces nouvelles demandes ne sont pas surprenantes dans la mesure où la prise en charge du cancer peut parfois s'apparenter – particulièrement pour la situation des essais précoces qui s'adressent à des malades en impasse thérapeutique – à la prise en charge du VIH-Sida avant la mise à disposition des trithérapies : la participation à la recherche est alors conçue comme la seule voie d'accès à des molécules *potentiellement* efficaces, c'est-à-dire à l'innovation thérapeutique.

Dans ce contexte, la conception initiale de la justice dans la recherche (qu'on peut résumer par « *la protection est la justice* ») est mise en doute, et la question de l'accès aux essais (qu'on peut résumer par « *ce qui est juste c'est un meilleur accès aux essais* ») génère des efforts nouveaux de théorisation de ces questions.

3] Modèles de la justice dans la recherche

Plusieurs modèles théoriques de la justice dans la recherche sur l'Homme sont proposés, qui visent à repenser la distribution des essais conçus comme des biens et qui varient 1) selon qu'ils visent à répondre aux inégalités et disparités de recrutement ou bien aux revendications des patients 2) selon le critère de distribution qu'ils défendent. On peut en particulier présenter

for serious life-threatening illnesses. The Alliance is promoting creative ways of increasing expanded access and compassionate use programs. We are working to help promote creative ideas to get promising new drugs to the market sooner.»

20. P. Amiel, J.C. Soria, «Cancer: un malade en colère», *Libération*, 8 juin 2010.

deux modèles, l'un proposant une réponse aux inégalités d'accès (exclusion des *populations* vulnérables), l'autre proposant une réponse aux demandes formulées par les patients (pour un meilleur accès *individuel*). Le premier repose sur le critère du besoin, le second sur le critère des droits

Un bon exemple de modèle centré sur les inégalités de recrutement des patients est celui proposé par le philosophe Charles Weijer²¹, inspiré de la théorie des sphères de justice de Michael Walzer²². Selon la théorie des sphères de justice, les biens de santé doivent être distribués par le critère du besoin : à même besoin doivent être proposés les mêmes soins. La recherche sur l'Homme n'est pas un bien en elle-même, mais elle est un *moyen* nécessaire pour offrir des soins meilleurs (ce qui est un bien). Il importe donc que les *résultats* de la recherche soient utiles à tous ceux qui sont atteints d'une pathologie donnée, ce qui suppose que les participants à la recherche soient représentatifs des personnes susceptibles de bénéficier de ses résultats. Ici le raisonnement est le suivant : à même besoin, les patients doivent avoir un même accès aux soins et *donc* aux recherches. La non-inclusion des populations vulnérables a pour conséquence l'absence de connaissance et de sécurité dans la répartition des bénéfices de la recherche, puisque les traitements issus des recherches ne sont pas testés pour ces populations. Répondre aux besoins de tous – être juste – cela suppose donc de construire des essais dont la méthodologie n'exclut aucune des populations qui ont *besoin* des bénéfices de la recherche, même si ces populations sont «vulnérables» (femmes, enfants, vieillards, incapables, patients en fin de vie, etc.). L'injustice dans le recrutement correspond à la sélection des patients éligibles en fonction de critères non directement médicaux : genre, race,

21. C. Weijer, «Selecting subjects for participation in clinical research: one sphere of justice», *Journal of Medical Ethics* 25, 1999, p. 31-36.

22. M. Walzer, *Sphères de justice. Une défense du pluralisme et de l'égalité*, Seuil, 1997.

vulnérabilité, lieu de résidence, etc. Et selon Weijer, la non-inclusion de certaines populations est injuste et peut conduire à deux risques distincts. Les sujets injustement inclus peuvent être soumis aux risques de la recherche sans que cela soit utile à la population qu'ils représentent; tandis que les sujets injustement exclus voient leur population exposée à des traitements inappropriés ou bien comportant des effets secondaires non connus. Les disparités de recrutement qui conduisent à la sur ou sous-représentation de certaines populations dans les essais sont donc injustes. Et pour l'approche fondée sur les besoins, une juste répartition des risques et bénéfices de la recherche repose sur des critères d'éligibilité sélectionnant les sujets uniquement selon les critères médicaux.

Un bon exemple de modèle «fondé sur les droits» est celui proposé par l'oncologue Manik Chahal²³, qui s'inspire de la philosophie libérale de John Stuart Mill²⁴. Il vise à apporter des réponses aux demandes formulées par les patients. Pour Chahal, les essais sur l'Homme visent avant tout la production de connaissances scientifiquement fondées, ce qui est un «bien social» et un espoir de thérapies efficaces pour les patients *futurs*. Mais la méthodologie des essais – nécessaire sur le plan scientifique – impose de très sérieuses barrières à l'exercice des droits des patients actuels. Or les patients *présents* considèrent que les critères méthodologiques actuels sont injustes dans la mesure où ils les privent de la possibilité d'essayer les molécules porteuses d'espoir lorsqu'ils ne répondent exactement aux critères d'inclusion, ou simplement lorsqu'il n'y a plus de place disponible. Chahal demande alors ce qui doit compter le plus : les besoins et droits des patients actuels d'accéder à des molécules nouvelles alors qu'ils sont en fin de vie, ou bien les besoins et

23. M. Chahal, «Off-Trial access to experimental cancer agents for the terminally ill: balancing the needs of individuals and society», *Journal of Medical Ethics* 36, 2010, p. 367-370.

24. J.S. Mill, *De la liberté* [1859], Gallimard, 1990.

droits de patients futurs de se voir offrir des traitements rigoureusement testés? Pour Chahal, le problème de la distribution actuelle est qu'elle sacrifie les droits et besoins des patients présents pour le bien collectif futur. Pour l'approche fondée sur les droits, le droit d'accès des patients actuels aux molécules porteuses d'espoirs n'est pas moins important que le droit des malades futurs à des données scientifiquement fondées. C'est afin de concilier les droits et besoins des patients présents et futurs que le modèle des droits propose d'accorder aux patients cancéreux un droit d'accès « hors essais » aux molécules testées. De cette façon, les patients actuels qui le souhaitent peuvent exercer leur libre arbitre et essayer les molécules jugées prometteuses pour lesquelles ils ne peuvent être inclus dans un essai, et la méthodologie scientifique garante de la sécurité des thérapeutiques futures est préservée. Dans ce modèle, l'arbitrage porte donc sur la tension entre les bénéfices médicaux individuels espérés (patients présents) et les bénéfices scientifiques et ou médicaux communs espérés (pour la société et les patients futurs); le critère des droits permet de préserver les deux.

Ces deux modèles témoignent bien du passage, dans le champ conceptuel et organisationnel de la recherche, de conceptions de la recherche comme *risque individuel* appelant la protection comme critère de distribution à une conception de la recherche comme *bénéfice potentiel* (collectif et individuel) appelant des critères de justice et d'accès comme base de distribution. Ils proposent des solutions nouvelles à la question de la distribution/allocation des essais comme « bien » à distribuer, centrées chacune sur un type d'injustice spécifique (collectif ou individuel). Mais ils partagent deux faiblesses: d'abord, ils identifient inégalités d'accès et injustice, laissant entendre que ces inégalités sont injustes et appellent de nouveaux critères de distribution, ce qui n'est pas nécessaire. Ensuite, aucun de ces modèles ne pose la question du *gatekeeping*. En effet, s'ils proposent bien de nouveaux *critères* d'accès ou de distribution des essais, ils ne modifient pas la ligne de partition entre les instances

scientifiques et les patients, les instances scientifiques gardant seule la main sur le *gatekeeping* c'est-à-dire sur l'élaboration des recherches mais aussi sur le choix des critères d'éligibilités de ces recherches, et donc *in fine* sur l'accès des patients aux essais comme aux molécules. Ces deux points sont contestables et contestés.

4] Inégalités, injustices et *gatekeeping*

Sur le premier point, il n'est pas évident que les inégalités constatées dans l'accès aux essais soient des inégalités *injustes* ni que ces inégalités appellent des mesures normatives. Différents auteurs posent que la situation actuelle d'accès aux essais (1) n'est pas injuste, ou (2) n'appelle pas de nouveaux modes de distribution des essais. Pour ce qui concerne l'absence d'injustice dans l'accès aux essais, l'argument est le suivant: les essais de phases 1 visent à déterminer la dose maximum tolérée, à évaluer la toxicité et à étudier la pharmacocinétique, mais ils ne comportent aucune visée thérapeutique et ne sont en aucun cas destinés à produire un bénéfice clinique²⁵. Par ailleurs, si ces essais offrent parfois des «bénéfices individuels», ceux-ci restent très faibles: même lorsqu'une stabilisation ou une diminution de la tumeur est prouvée, cela ne signifie pas nécessairement des conséquences cliniques favorables en termes de durée ou de qualité de vie. De ce fait, les patients ne doivent en espérer aucun bénéfice et le problème n'est pas d'ouvrir l'accès, mais bien de *protéger* les patients du risque de surévaluer les bénéfices de ces essais et d'y participer en espérant à tort y être traités²⁶. Les inégalités d'accès aux essais précoces ne sont pas injustes dans la mesure où ce qui importe c'est de n'inclure que

25. S. Joffe, F.G. Miller, «Rethinking risk-benefit assessment for phase I cancer trials», *Journal of Clinical Oncology* 24(19), 2006, p. 2987-2990.

26. K.P. Weinfurt *et al.*, «The correlation between patient characteristics and expectations of benefit from phase 1 clinical trials», *Cancer*, 98, 2003, p. 166-175; A. Mastroianni, J. Kahn, «Swinging on the pendulum

les patients qui sont conscients de l'absence de bénéfice. Ne pas participer à un essai risqué et sans espoir de bénéfice ne saurait en aucun cas être une *injustice*. Par contre, l'optimisme des investigateurs ou des médias à propos de découvertes en laboratoires²⁷, ou encore la volonté politique affichée d'inclure plus de patients dans ces essais²⁸ risque d'augmenter les situations de *therapeutic misconception* et *in fine* de générer des espoirs déraisonnables chez les patients. Le critère de distribution des essais doit donc rester la protection, et ils doivent être « distribués » avec la plus grande prudence.

Pour d'autres, il est possible que les inégalités actuelles soient injustes sans qu'elles appellent pour autant des modifications normatives. C'est par exemple ce que défend Martin Marchman²⁹. L'argument est le suivant. S'il est *injuste* que certaines populations (femmes, minorités, classes sociales défavorisées) aient un accès moindre aux essais précoces, voire n'y participent pas, c'est parce que l'absence de participation aux essais peut signifier une perte de chances en termes de santé : si une molécule n'est pas essayée auprès d'un groupe donné, il sera impossible de savoir si elle lui est bénéfique ou non. Il y a donc des arguments scientifiques (représentativité) et éthiques (égalitarisme) pour que les différentes populations soient représentées dans les essais cliniques. Pour autant, sur le plan *individuel*, la participation à un essai peut être bénéfique comme

shifting views of justice in human subjects research», *Hasting Center Report* 31, 3, 2001, p. 21-28.

27. R. Dresser, «First-in-human trial participants: not a vulnerable population, but vulnerable nonetheless», *Journal of Law Medicine and Ethics*, spring 2009, p. 38-50.

28. Mastroianni, Kahn, «Swinging on the pendulum shifting views of justice in human subjects research», *op. cit.*

29. A.M. Marchman, «Clinical Trials, Egalitarian Justice and Social Inequality in Health: Which Questions Should We Address?», conférence à la Journée *Essais précoces en cancérologie, quelles définitions, quelle justice ?*.

elle peut ne pas l'être. Faut-il alors faire en sorte – et comment – d'inclure des représentants des différentes populations dans les essais? Sur ce point, Martin Marchman considère que de telles mesures bien qu'orientées vers une amélioration de l'égalité ne seraient pas légitimes car elles reposeraient sur une forme de paternalisme dans lequel pour le bien (futur, espéré) de telle population, les personnes actuelles seraient *incitées* à prendre des risques, ce qui serait une forme d'atteinte à leur autonomie. Par ailleurs, si la participation de toutes les populations susceptibles de bénéficier des résultats de la recherche compte, c'est parce que cela permet de limiter inégalités dans l'accès aux soins. Mais alors il est sans doute plus efficace et moins coûteux de lutter directement contre ces inégalités, par exemple en renforçant les campagnes d'éducation à la santé ou en développant l'accès plus précoce à des systèmes de dépistage. Bref, en intervenant par le recours à des moyens dont le coût-efficacité est connu et performant³⁰.

Au total, malgré le constat partagé sur les inégalités effectives dans la participation aux essais, il semble difficile de déterminer dans quelle mesure ces inégalités sont injustes, et donc si elles appellent de nouveaux critères de distribution. En ce sens, il est tout simplement possible que déterminer un modèle de la justice dans les essais précoces et un seul soit illusoire, et qu'il soit nécessaire, pour chaque essai, de poser la question «appliquée». C'est ce que les travaux de Joffe et Miller sur les risques et bénéfices des essais précoces peuvent par exemple laisser entendre³¹.

30. *Ibid.*

31. S. Joffe, F.G. Miller, «Rethinking risk-benefit assessment for phase I cancer trials», *Journal of Clinical Oncology* 24(19), 2006, p. 2987-2990. Pour Miller et Joffe, les risques et bénéfices des essais précoces varient en fonction des différents essais qui sont nombreux et très variés – par exemple selon qu'ils testent une nouvelle molécule, une combinaison de molécules connues et de nouvelles molécules, ou bien une molécule connue mais pour une nouvelle population – comme en fonction

Mais c'est sur le second point, à savoir le *gatekeeping*, que les enjeux sont à mon sens les plus importants. Sur ces questions, certains, par exemple Peter Koopmans³², suggèrent une modification du rôle et de la place des patients en amont, c'est-à-dire dans l'élaboration et le choix des essais qui seront mis en place, mais aussi dans le choix des mesures d'efficacité et de toxicité, des critères d'inclusion, etc. Dans les propositions de ce type, ce qui est en jeu, ce n'est pas le critère de distribution mais bien le *gatekeeping*. Or, si ce point est important, c'est que, comme le montre le *Statement on Consumer and community participation in health and medical research*³³, jusqu'à maintenant, la participation des consommateurs, communautés et patients – en somme des partenaires non « médicaux-scientifiques » de la recherche – est restée extrêmement limitée : ils sont réduits au seul statut de sujets de la recherche³⁴. Et c'est *cela* qui, selon les auteurs, n'est plus acceptable. En effet, la recherche sur l'Homme génère des bénéfices importants, et ceux qui contrôlent la recherche biomédicale (investigateurs, décideurs politiques, administrateurs, etc.) exercent un *pouvoir* dont les conséquences sont majeures pour la vie des consommateurs des

des alternatives proposées aux patients : soins palliatifs, traitement de référence (qui a en général déjà été tenté), traitements hors autorisation proposés aux patients dont le cancer résiste aux thérapies de référence, etc. Établir une balance risque bénéfique d'un essai précoce c'est donc comparer toutes ces solutions, et le faire pour chaque patient. L'idée serait alors que plus la balance risque-bénéfice est favorable au patient et plus il est juste que celui-ci y participe et/ou injuste qu'il en soit exclu.

32. P.P. Koopmans, « Clinical Endpoints in trials of drugs for cancer : time for a rethink ? », *BMJ* 324, 2002, p. 1389-1391.

33. *Statement on Consumer and community participation in health and medical research*, National Health and Medical Research Council – Consumers' Health Forum of Australia, 2001, disponible sur nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/r22.pdf

34. « *Until relatively recently, consumer participation in health and medical research was primarily as 'subjects' who were not necessarily aware that they were involved in research and were not informed about the outcomes* », *Statement on consumer*, *op. cit.*, p. vii.

soins de santé ainsi que pour leurs proches. Décrire la relation en termes de pouvoir plutôt qu'en termes de critères, c'est admettre que la situation actuelle est injuste dès lors que les patients et plus largement ceux qui sont affectés directement ou indirectement par les décisions des instances médico-scientifiques ne sont pas reconnus comme des acteurs à part entière du processus décisionnel. Et ce, alors même qu'ils y sont prêts et le demandent : « De nombreux usagers du système de santé considèrent qu'ils ont le droit de participer aux recherches médicales et de santé, et pas simplement comme sujet passif ou représentant symbolique, mais bien comme des partenaires égaux dans l'élaboration des objectifs de la recherche, de ses questions, stratégies, et méthodes, comme dans la diffusion de l'information et des résultats³⁵. »

Décrire la situation actuelle d'accès aux essais en termes *politiques* plus qu'en termes de *critères*, c'est donc reconnaître que dans la situation actuelle, quelle que soit la justesse du critère de distribution, les instances médico-scientifiques restent, pour les patients et consommateurs, des instances dominantes – tout comme le maître bienveillant décrit par Philip Pettit reste en position de domination sur son esclave tant qu'il conserve la *potentialité* d'exercer sur lui un pouvoir³⁶. C'est pourquoi, sur le plan des principes, le premier pas – fondamental – en matière de justice me semble être la modification non des critères de distribution mais bien du *gatekeeping*. Il s'agit alors de suivre les recommandations formulées dans le *Statement on Consumer and community participation in health and medical research*, et d'organiser la participation des patients et consommateurs du système de soins à tous les niveaux décisionnels : décider que chercher, comment chercher, comment organiser la recherche,

35. *Statement on Consumer and community participation in health and medical research*, op. cit., p. 1.

36. P. Pettit, *Républicanisme. Une théorie de la liberté et du gouvernement*, Gallimard, 2004.

comment et auprès de qui en diffuser les résultats, et déterminer que chercher à nouveau. Dans un processus comme celui-ci, ce qui est juste c'est avant tout d'être considéré comme un partenaire égal de la décision.

Par ailleurs, si cette position présente un intérêt majeur, c'est aussi sur le plan pratique. En effet, si les auteurs du *Statement* défendent la reconnaissance des patients, consommateurs et communautés comme des partenaires égaux de la décision, c'est entre autres parce que cela est réputé avoir pour conséquence des améliorations importantes³⁷ :

- amélioration de la qualité (scientifique et éthique) des recherches ;
- amélioration de la diffusion des informations sur la recherche auprès du public (meilleur accès des patients, communautés concernées, et du grand public sur les principes de la recherche mais aussi sur les différentes recherches en cours) ;
- meilleure prise en considération du bien-être et des droits des patients ;
- et au total, soutien plus important des patients, communautés et citoyens pour les activités de recherche (meilleure participation, soutien financier amélioré, soutien des politiques de recherches, etc.).

Et sur le plan pratique, les données disponibles, par exemple pour le cas des essais dans le cas du VIH-Sida, ont montré que la modification du rôle des patients (sujets de la recherche vs partenaires des décisions) conduit effectivement à des modifications majeures, et notamment :

- à la promotion du respect des droits et besoins des personnes atteintes par le VIH/Sida ;

37. *Statement on Consumer and community participation in health and medical research*, National Health and Medical Research Council – Consumers' Health Forum of Australia, 2001, disponible sur nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/r22.pdf pp. v-xiii

- à un accès facilité aux stratégies (et molécules) nouvelles pour les personnes en échec thérapeutique ;
- à des progrès dans la veille éthique des protocoles de recherches, notamment pour ce qui concerne les éventuels conflits d'intérêts et l'accessibilité des notices d'information ;
- à la proposition de champs de recherches nouveaux, tant dans leurs thèmes que dans les populations visées, avec une attention spécifique pour les populations « négligées »³⁸.

Ce que ces données semblent confirmer, c'est bien que le premier pas vers une amélioration des inégalités et injustices dans l'accès aux essais (en termes de population comme en termes d'individu) consiste dans la mise en place d'une relation égale, d'un partenariat entre les acteurs institutionnels et non institutionnels de la recherche, c'est-à-dire dans la modification du *gatekeeping* plus que des critères. Or, à mesure que le cancer devient une maladie chronique, il est de plus en plus possible et souhaitable que les patients atteints de cancer puissent être représentés et intégrer les processus décisionnels dans leur ensemble.

Dire cela ne signifie pas pour autant que cela soit aisé ou ne comporte aucun écueil : déterminer *comment* organiser la participation des patients, communautés et consommateurs dans les choix de santé représente une tâche complexe, déjà régulièrement discutée. Sur le plan méthodologique³⁹ : quels

38. J.-P. Fournier, « Les patients et la recherche clinique dans le cas du VIH-SIDA », communication à la journée *Essais précoces en cancérologie, quelles définitions, quelle justice ?*.

39. Sur ces questions, voir L. Fleck, « Rationning don't give up », *Hastings Center Report* 32(2), 2002 ; voir aussi l'avis du CCNE, *Avis n° 101 : Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier*, disponible sur ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis101.pdf ou encore P. Boitte, « Quelles tâches pour une réflexion éthique en matière d'allocation de ressources en soins ? », *Ethica clinica* 20, 2000, p. 7-13.

citoyens faut-il faire participer (contributeurs du système de santé, malades ou leurs représentants, les deux)? Sur quelles bases leur demander de se positionner (des méta-analyses, des témoignages d'experts, des témoignages de patients)? Et surtout, comment *arbitrer* lorsque les positions des acteurs médico-scientifiques, des patients ou des citoyens et consommateurs sont en contradiction⁴⁰? Mais à mon sens, ces difficultés méthodologiques ne doivent pas faire renoncer au choix de principe qui consiste à reconnaître aux partenaires non médico-scientifiques de la recherche le statut d'interlocuteurs égaux dans l'ensemble du processus de décision.

40. Sur ce point, voir notamment D. Weinstock, *Qu'est-ce qui constitue une donnée probante ? Une perspective philosophique*, CCNPPS-INSPQ, disponible sur ccnpps.ca.

Chapitre 7 **Essais précoces en
cancérologie : pas de paternalisme,
mais moins de justice ?**

Roberto Merrill¹

Certains discussions récentes sur la recherche clinique comme celle sur l'éthique des essais précoces en cancérologie ont attiré l'attention sur la nature paternaliste du cadre éthique nécessaire à la protection des intérêts des personnes. Plus particulièrement, il a été suggéré par certains auteurs que tout essai clinique qui impose un niveau élevé de risques sur des sujets de recherche devrait être considéré comme éthiquement inacceptable. Dans cet article, je commence par exposer un argument en faveur de la restriction paternaliste de la liberté des personnes de participer à des essais précoces. Je poursuis en formulant deux objections à cet argument paternaliste. J'explique ensuite de quelle manière cet argument paternaliste peut être défendu lorsqu'il est fondé sur des considérations de justice distributive. Je termine en observant que même si l'argument paternaliste fondé sur la justice distributive doit être rejeté, le fait est que de toute façon le paternalisme est inévitable dans les politiques publiques de santé.

1. CEHUM, Université de Minho/CEVIPOF – Sciences Po Paris.

1] L'éthique des essais précoces : trois questions

Dans les discussions récentes sur la recherche clinique, dont celles sur les essais précoces en cancérologie, on a attiré l'attention sur la question de savoir si le cadre éthique nécessaire à la protection des intérêts des personnes doit être de nature paternaliste². De manière plus précise, certains auteurs militent pour un paternalisme qui restreint la liberté des patients de participer à des essais précoces car ils estiment que : 1° les données sur les risques et bénéfices des participants aux essais ne racontent pas toute l'histoire ; 2° les critères sont trop vagues pour évaluer si tel ou tel ratio de risque-bénéfice est favorable ou pas aux patients ; 3° il existe une indétermination concernant qui doit décider si tel ratio risque-bénéfice est favorable ou pas³.

Plus généralement, il a été suggéré que tout essai clinique qui impose un niveau élevé de risque aux participants à des essais précoces devrait être considéré comme inacceptable éthiquement. Or cet avis exprime une attitude paternaliste envers ceux qui souhaitent participer à de tels essais⁴, laquelle est motivée par la croyance qu'une partie significative des personnes choisissant de participer à des essais précoces ne choisit pas de le faire de manière autonome. En effet, il semblerait qu'il n'existe pas de données empiriques conclusives sur le point du consentement informé. Autrement dit, il se peut que les personnes qui consentent à participer à ces essais sont sous-informées sur

2. Cf. S.J.L. Edwards, S. Kirchin & R. Huxtable, «Research Ethics and Paternalism», *J Med Ethics*, 2004, p. 88-91 ; E. Garrard & A. Dawson, «What is the role of the research ethics committee ? Paternalism, inducements and harm in research ethics», *J Med Ethics*, 2005, p. 419-423.

3. M. Agrawal & E.J. Emanuel, «Ethics of phase 1 oncology studies - reexamining the arguments and data», *JAMA*, 290(8), 2003, p. 1075-1082.

4. E.J. Pattullo, «IRBs and the Freedom to take Risks», *NEJM*, 307 Oct. 1982, p. 1156-1159.

les risques auxquels elles s'exposent⁵. Ce souci de protéger les personnes se justifie si la crainte d'exploitation des patients est fondée⁶. Mais il faut rappeler que le point de départ des essais cliniques est précisément de s'assurer que tous les participants sont protégés de la possibilité d'être exploités⁷. Toutefois, en mettant certaines personnes en situation de subir des préjudices, au nom par exemple de l'augmentation de la connaissance scientifique, il devient possible de les utiliser comme simples moyens au service du bien-être général. Il est certain que la recherche clinique présente un risque potentiel de les exploiter, mais l'encadrement éthique de la recherche clinique a pour objectif principal de minimiser cette possibilité d'exploitation en s'assurant que les participants à des essais cliniques sont traités avec respect tout en contribuant au bien commun.

Si nous ne sommes pas paternalistes concernant la manière de protéger les personnes, nous sommes très peu exigeants concernant les conditions nécessaires à un consentement

5. Agrawal & Emanuel, «Ethics of phase 1 oncology studies - reexamining the arguments and data», *op. cit.*

6. E. Ezekiel, *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, 2008.

7. Sur ce point, la littérature est abondante. On consultera avec profit: E. Ezequiel *et al.* (eds.), *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Oxford University Press, 2008. De manière plus précise: S. Edwards *et al.*, «Research ethics committees and paternalism», *Journal of Medical Ethics*, 30, 2004, p. 88-91 ; S. Edwards, «The Rationale for Ethics Review of Research by Committees», *Research Ethics Review*, 5(4), 2009, p. 147-150 ; F.G. Miller & A. Wertheimer, «Facing up to paternalism in research ethics», *Hastings Center Report*, 37(3), 2007, p. 24-34 ; D.B. Resnik, *Responsible conduct of research* (2nd ed.), Oxford University Press, 2009 ; R. Steinbrook, «Protecting research subjects – the Crisis at Johns Hopkins», *New England Journal of Medicine*, 346, 2002, p. 716-720 ; A. Wertheimer, *Rethinking the ethics of clinical research: Widening the lens*, Oxford University Press, 2008. Egalement: Council for International Organizations of Medical Sciences, *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*, 2002 (cioms.ch), ainsi que World Medical Association, Declaration of Helsinki, 2008 (wma.net).

légitime. Mais si nous sommes paternalistes, nous pouvons défendre l'éthique de la recherche clinique contre l'accusation de paternalisme, non pas en niant que l'éthique de la recherche est paternaliste, mais plutôt par la défense de la légitimité du paternalisme. Je vais commencer par exposer un argument en faveur de la restriction paternaliste de la liberté des personnes de participer à des essais précoces en cancérologie. Puis je formulerai deux objections à cet argument. Enfin, je montrerai de quelle manière cet argument paternaliste mérite d'être examiné lorsqu'il est fondé sur des considérations de justice distributive.

2] Un argument paternalisme contre les essais précoces

Selon une conception communément partagée, le paternalisme consiste en une limitation de la liberté d'un individu pour son propre bien. Ainsi, selon Gerald Dworkin, le paternalisme est une « atteinte à la liberté d'action d'une personne justifiée par des raisons se référant exclusivement au bien-être, bien, bonheur, besoins, intérêts ou aux valeurs de la personne contrainte⁸ ». En gardant cette définition du paternalisme à l'esprit, je vais exposer à présent un argument justifiant la restriction paternaliste de la liberté des personnes à participer dans des essais précoces en cancérologie. Cet argument, qui se trouve formulé dans un article de Jansen et Wall⁹, présente la structure suivante :

1. Certaines personnes jugent mal concernant ce qu'elles doivent faire pour améliorer leur propre bien-être, tandis que d'autres jugent bien.
2. Les personnes qui jugent bien auront tendance à augmenter leur bien-être alors que celles qui jugent mal tendent à diminuer leur bien-être.

8. L'article de référence sur la définition du paternalisme est celui de G. Dworkin, « Paternalism », *The Monist*, 56, 1972, p. 64-84.

9. Cet argument est formulé par L.A. Jansen & S. Wall, « Paternalism and Fairness in Clinical Research », *Bioethic*, 23(3), 2009, p. 172-182.

3. Par conséquent, la liberté de choix peut augmenter les inégalités dans le bien-être entre ceux qui jugent bien et ceux qui jugent mal.
4. Certains essais précoces en cancérologie ont un ratio risques-bénéfices avec un risque très élevé pour les participants potentiels à la recherche clinique.
5. Lorsqu'un essai propose un ratio risque-bénéfice avec un risque très élevé, ce sont les personnes qui jugent mal de leur bien-être qui choisissent d'y participer, ou alors les personnes altruistes, lesquelles jugent bien de leur bien-être.
6. Or, toujours selon Jansen et Wall, il est trop difficile de distinguer les altruistes des personnes qui jugent mal de leur bien-être.
7. Par conséquent, nous ne pouvons pas à la fois protéger contre eux-mêmes ceux qui jugent mal et donner aux altruistes la liberté de faire leurs propres choix.
8. Nous sommes alors confrontés à un compromis entre l'égalité et la liberté : notre engagement en faveur de l'égalité du bien-être nous donne une raison de restreindre la liberté de choix des personnes qui jugent mal ; notre engagement en faveur de la liberté nous donne une raison de permettre aux personnes d'être responsables de leurs propres décisions concernant leurs propres vies.
9. Certaines libertés sont fondamentales et certaines sont secondaires.
10. Les libertés fondamentales doivent être rigoureusement protégées, mais ce n'est pas le cas des libertés secondaires. Autrement dit, pour ce qui est des libertés fondamentales, elles ne doivent pas être sacrifiées au nom de considérations égalitaristes.
11. Or, toujours selon Jansen et Wall, la liberté de prendre part à des essais précoces en cancérologie n'est pas une liberté fondamentale, mais secondaire.

12. Lorsqu'une liberté n'est pas fondamentale, elle peut être légitimement restreinte de manière paternaliste, au nom de considérations de justice distributive, par exemple au nom de l'égalité du bien-être de tous.
13. Par conséquent, la liberté de participer à des essais précoces en cancérologie peut être légitimement restreinte lorsque ces essais ont un ratio risques-bénéfices avec des risques très élevés, ceci afin de protéger de manière paternaliste les personnes qui jugent mal de leur bien-être, ce qui permet de promouvoir l'égalité du bien-être de tous.

3] Deux objections

Je vais examiner deux objections à cet argument de Jansen et Wall lesquelles ont été proposées par Edwards et Wilson¹⁰.

3.1] Objection du mauvais jugement

Selon la prémisse (6) de l'argument de Jansen et Wall, s'il est impossible de distinguer les altruistes des personnes qui jugent mal de leur bien-être, alors nous devons interdire les essais précoces afin de protéger ceux qui jugent mal et de réduire ainsi les inégalités arbitraires de bien-être. La difficulté avec cette objection est qu'on ne voit pas sur quelles bases empiriques ils fondent leur objection, or celle-ci est essentiellement une objection empirique et non pas conceptuelle. En outre, il me semble que les chercheurs-praticiens (praticiens ou cliniciens ?) ont les moyens de vérifier si les volontaires participant aux essais sont capables de bien juger de leur bien-être, par exemple grâce à des entretiens individualisés. Il est certain que les chercheurs-praticiens ont des motivations diverses ; et on peut douter que la question de savoir si les volontaires sont capables de bien juger de leur bien-être soit leur préoccupation principale par rapport à leurs autres intérêts. Mais c'est précisément pour réduire ces

10. S.J. Edwards & J. Wilson, «Hard paternalism, fairness and clinical research: Why not?», *Bioethics*, 26, 2012, p. 68-75.

potentiels conflits d'intérêts que des systèmes de contrôle de ces conflits sont mis en place¹¹.

En outre, il est certain que la question du consentement informé des volontaires aux essais en cancérologie, qui sous-tend la position de Jansen et Wall concernant la difficulté à distinguer les personnes qui jugent mal de celles qui jugent bien, est beaucoup plus compliquée que la présentation qu'ils en donnent. En effet, des études empiriques semblent indiquer que les participants aux essais ne sont pas tellement intéressés de prendre des décisions concernant leur bien-être. Même s'ils veulent être informés de ce qui leur arrive, ils préfèrent qu'une autre personne décide à leur place ce qui est bon pour elles: pour de nombreuses personnes il ne s'agit pas tellement d'exercer leur droit souverain à juger mais plutôt de choisir à quelle autre autorité elles laissent le soin de décider si elles doivent participer ou non à des essais. Autrement dit, avoir la possibilité de choisir librement de participer ou non à des essais en cancérologie est certainement essentiel pour légitimer toute participation à des essais, mais cela ne veut pas dire que cette liberté soit considérée comme essentielle par les participants, car un nombre important des participants préfère transférer l'autorité de cette décision à une autre personne tant qu'ils sont bien informés de ce qui leur arrive¹².

Enfin, de manière générale, dans une société libérale, l'État n'interdit pas ceux qui jugent mal de leur bien-être d'exercer leur liberté de jugement et ceci sans les pénaliser. Il faudrait alors montrer en quoi la participation aux essais en cancérologie justifierait un traitement paternaliste différent de celui

11. S.J.L. Edwards, «The Rationale for Ethics Review of Research by Committees», *Research Ethics Review*, 5(4), 2009, p. 147-150.

12. Sur ces questions concernant les rapports entre le consentement informé et l'exploitation, cf. E. Ezekiel, *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, 2008.

auquel ont droit des individus appartenant à une société libérale qui donne une priorité aux libertés individuelles sur d'autres considérations.

3.2] Objection des libertés fondamentales

Dans une perspective libérale, la seule manière acceptable de justifier une restriction paternaliste de la liberté de participer à des essais précoces serait de considérer que cette liberté n'est pas essentielle. En effet, certains auteurs libéraux ne s'opposent pas à la promotion paternaliste par l'État de conceptions du bien perfectionnistes et controversées, à condition que ces biens ne concernent pas des questions politiques essentielles de la structure de base de la société, par exemple les principales questions constitutionnelles ainsi que les principales questions de justice économique et sociale. En effet, pour ce qui est des questions politiques non essentielles, l'État pourrait légitimement promouvoir de manière paternaliste certaines conceptions du bien controversées, par exemple à l'issue d'un vote majoritaire favorable à cette promotion. Et de fait ce point de vue est celui défendu par des auteurs libéraux majeurs comme John Rawls.

Or, selon Jansen et Wall, la liberté de prendre part à des essais précoces en cancérologie n'est pas une liberté fondamentale, mais secondaire (ce qui correspond à la prémisse (11) de leur argumentation). En admettant donc que leur prémisse (6) concernant la difficulté à distinguer les personnes qui jugent mal des personnes qui jugent bien soit fondée - ce dont je doute, il faut encore pouvoir justifier cette restriction en faisant appel à la distinction entre libertés fondamentales et libertés secondaires. Mais d'une part, il n'est pas évident que cette distinction entre libertés fondamentales et libertés secondaires permette de justifier des restrictions paternalistes, et d'autre part, même en admettant que c'est bien le cas, on peut douter que les libertés associées à la participation à la recherche clinique ne sont pas un exercice des libertés fondamentales. En effet, il me semble que

le droit aux essais est une liberté fondamentale car, du moins pour certaines personnes gravement malades, il s'agit d'un exercice du droit à la vie et du droit à la santé. Or la santé est une condition nécessaire pour l'exercice des libertés fondamentales. Du moins lorsqu'un traitement particulier offre au patient son seul espoir? de guérison, alors la liberté de participer dans un projet de recherche clinique est d'une importance fondamentale pour la personne: c'est son droit à la vie qui est en jeu.

De manière générale, restreindre la liberté du patient pour des raisons paternalistes, n'est-ce pas un manque de respect envers le patient? Après tout, c'est la vie du patient, et sa vie lui appartient. Certes, le paternalisme de Jansen et Wall est justifié par une raison de justice distributive (i.e., par la promotion de l'égalité du bien-être de tous). Mais cela n'est pas suffisant pour effacer le manque de respect lié à ces restrictions paternalistes.

4] Pas de paternalisme mais moins de justice ?

Malgré les objections que l'on peut opposer à certaines des prémisses de l'argument paternaliste de Jansen et Wall, il faut rappeler que leur argument repose en dernier ressort sur des considérations de justice distributive, lesquelles légitiment des restrictions paternalistes de la liberté des personnes de participer à des essais précoces, du moins quand les libertés fondamentales ne sont pas en jeu.

Nous avons vu que l'argument en faveur du paternalisme au nom de l'égalité de bien-être de tous rencontre l'objection libérale de la priorité de la liberté, selon laquelle la liberté devrait toujours avoir la priorité sur l'égalité de bien-être, car les choix des personnes doivent être respectés autant que possible, du moins tant qu'elles ne causent pas de tort à autrui¹³.

13. Cf. R. Ogien, *L'Éthique aujourd'hui: entre minimalistes et maximalistes*, Gallimard, 2007; J. Feinberg, *The Moral Limits of the Criminal*

Toutefois, l'argumentation de Jansen et Wall se fonde sur une position égalitariste qui mérite toute notre attention. En effet, les politiques et les règlements sur la recherche clinique ont des répercussions sur la distribution du bien-être qui ne doivent pas être ignorées¹⁴. Ce point théorique est d'ailleurs clairement défendu par Richard Arneson, pour qui les inégalités de bien-être sont le résultat de la liberté de choix des individus¹⁵. En effet, si l'on admet que certains individus choisissent de manière erronée et d'autres de manière correcte, et si l'on admet également que ceux qui font les bons choix sont de manière générale ceux qui sont déjà dans une position favorisée dans la société, alors donner la liberté de choix ne tendrait qu'à augmenter les inégalités dans la distribution du bien-être. Et c'est en ce sens que rejeter le paternalisme peut avoir comme implication l'augmentation des inégalités.

Toutefois, quelles seraient les conséquences de cet argument pour ce qui est des essais précoces? Si admettre la plausibilité de cette thèse implique un refus de la recherche clinique, la conséquence immédiate est qu'aucun progrès médical ne serait possible, ce qui éliminerait les bénéfices sociaux de cette recherche. En effet, rappelons tout d'abord que les essais précoces ne sont pas conçus pour bénéficier aux individus qui s'y exposent, mais pour bénéficier à la communauté. Sans les connaissances obtenues par les essais précoces, il devient

Law: Vol. 1. *Harm to Others*, Oxford University Press, 1984; Vol. 2. *Harm to Self*, Oxford University Press, 1986.

14. Cf. N. Daniels, *Just Health: Meeting Health Needs Fairly*, Cambridge University Press, 2008; N. Daniels & S. James, *Setting Limits Fairly: Can We Learn to Share Medical Resources?*, Oxford University Press, 2002; S. Hurley, «The 'What' and the 'How' of Distributive Justice and Health», in N. Holtung & K. Lippert-Rasmussen (eds.), *Egalitarianism: New Essays on the Nature and Value of Equality*, Oxford University Press, p. 308-334.

15. Cf. R. Arneson, «Paternalism, utility and fairness», *Revue internationale de philosophie*, 170, 1989, p. 409-423.

impossible de passer aux essais de phases postérieures, lesquels sont en général thérapeutiques, au moins dans leur visée. Donc éliminer les essais en phase 1, lesquels ne sont pas encore thérapeutiques, implique d'éliminer les essais postérieurs, thérapeutiques, ce qui équivaut à placer tous les individus dans une situation pire pour tous. En outre, on peut également soutenir que le progrès dans la recherche obtenu par les essais précoces tend à la longue à diminuer les inégalités dans le bien-être.

Certes, l'antipaternaliste peut défendre qu'il est injuste de restreindre la liberté de certains même lorsque cette restriction augmente l'égalité de bien être de tous. Mais défendre l'antipaternalisme représente un prix conséquent lorsque nous avons des convictions égalitaristes. Ainsi, bien que la thèse égalitariste de Jansen et Wall mérite d'être prise au sérieux, il me semble néanmoins que l'objection pertinente à leur formuler est la suivante: pourquoi interdire de manière paternaliste les essais qui présentent un ratio risque-bénéfice négatif, au lieu de viser à transformer ce ratio de manière à ce qu'il soit davantage favorable aux patients, en visant à augmenter leurs bénéfices potentiels et en réduisant ainsi l'augmentation des inégalités dans la distribution du bien-être? Après tout, on peut viser l'égalité dans la distribution du bien-être sans faire appel à des justifications paternalistes, c'est du moins l'objectif que poursuit le libéralisme égalitariste.

En admettant que la visée égalitariste de l'argument paternaliste de Jansen et Wall soit plausible et désirable, même s'il faut la rejeter lorsque nous sommes antipaternalistes, il faut toutefois reconnaître que le paternalisme, du moins dans la recherche clinique et de manière générale dans les politiques publiques appliquées à la santé, semble inévitable. Par conséquent, au lieu de se demander si telle politique de santé est paternaliste, nous ferions mieux de nous demander si les restrictions à la liberté qu'elles peuvent contenir sont *justifiables*, et cela indépendamment de la question de savoir si ces

restrictions sont paternalistes ou non. C'est en tout cas ce que défend Wilson dans un article récent¹⁶.

Comme le rappelle Wilson, nous pouvons en effet qualifier de paternaliste une politique quelconque si au moins l'une des raisons qui l'explique ou la justifie est paternaliste, ou bien si toutes les raisons qui l'expliquent ou la justifient sont paternalistes. Or il existe une réelle difficulté à exclure les raisons paternalistes de n'importe quelle politique car on peut toujours trouver une justification paternaliste à une politique en apparence non paternaliste ou bien une justification non paternaliste à une politique en apparence paternaliste. Ce point renvoie à la difficulté de distinguer les raisons paternalistes des raisons non paternalistes concernant les buts, les justifications et les conséquences des politiques publiques¹⁷. Ce qu'il faut retenir de cette difficulté, c'est qu'il est toujours possible de considérer comme paternalistes des justifications de politiques qui visent à promouvoir des biens fondamentaux. Or la santé est l'un des biens fondamentaux et il est donc raisonnable pour les gouvernements de viser à la promouvoir, même lorsque parmi les raisons justifiant cette promotion il est possible d'en formuler certaines qui soient paternalistes. Bien sûr, il est possible de formuler des politiques de santé qui promeuvent un paternalisme doux, qui réduit autant que possible l'élément coercitif du paternalisme¹⁸, ce qui me semble être la voie la plus raisonnable à suivre, lorsque l'on

16. Cf. J. Wilson, «Why it's time to stop worrying about paternalism in public health policy», *Public Health Ethics*, 4(3), 2011, p. 269-279. Et avant lui, T. Nys, «Paternalism in public health care», *Public Health Ethics*, 1(1), 2008, p. 53-61.

17. Cf. P. de Marneffe, «Avoiding Paternalism», *Philosophy & Public Affairs*, 34, 2005, p. 68-94; R. Merrill, «Comment un État libéral peut-il être à la fois neutre et paternaliste?», *Raisons politiques*, 4, n° 44, 2011, p. 15-40.

18. Cf. R. Thaler & P. Sunstein, *Nudge: Improving Decisions About Health, Wealth, and Happiness*, Yale University Press, 2008; M. Verweij & M. van den Hoven, «Nudges in Public Health: Paternalism Is Paramount», *The American Journal of Bioethics*, 12(2), 2012, p. 16-17.

souhaite promouvoir la justice distributive en réduisant autant que possible les moyens paternalistes de l'atteindre.

5] Conclusion

En tant qu'égalitaristes libéraux, nous pouvons être sensibles à la motivation égalitariste de Jansen et Wall. Ils ont certainement raison de souligner l'importance de la question de la distribution juste d'égalité de bien-être dans la société, et nous rappellent que donner la priorité à la liberté implique parfois un sacrifice de l'égalité. Cependant, il est difficile d'être convaincu par leur argument paternaliste en faveur de l'interdiction des projets de recherche clinique qui présentent aux patients un ratio négatif des risques-bénéfices. Tout d'abord, je ne vois pas à partir de quelle conception acceptable de la moralité on peut limiter de manière coercitive la liberté des personnes, simplement parce que leurs jugements sont mauvais concernant la manière d'orienter leur vie. En outre, la liberté de participer à des essais précoces en cancérologie me semble être une liberté fondamentale et non pas secondaire, du moins pour les patients dont la seule chance de survie (le seul espoir ?) dépend de leur participation à ces essais. Enfin, il est douteux que la restriction paternaliste de leur liberté de participer à des essais précoces augmente l'égalité. Au contraire elle tend à la diminuer lorsque l'on admet que ce sont précisément ces essais qui permettent de faire avancer la connaissance scientifique qui bénéficiera un plus grand nombre de personnes. Il est donc inutile et indésirable de restreindre la liberté de participer à des essais précoces, du moins pour les patients dont la survie en dépend. Pour autant, même si l'argument examiné dans cet article en faveur de la restriction paternaliste de la liberté de participer à des essais précoces nous a semblé devoir être rejeté, il faut admettre que le paternalisme n'est pas à rejeter nécessairement, car il est le plus souvent inévitable dans les politiques publiques de santé.

Chapitre 8 **Les essais précoces et la distinction soins/recherche**

Anne Fagot-Largeault¹

La notion d'essai précoce est liée à celle de «médecine translationnelle». L'essor de cette dernière a été stimulé par la constatation de la lenteur avec laquelle les résultats des essais contrôlés influencent la pratique. En ce sens la médecine translationnelle est un avatar de la médecine scientifique («*evidence-based*», ou EBM)², ou peut-être un glissement de paradigme à l'intérieur de la médecine scientifique, puisqu'elle met l'accent sur l'intérêt de la découverte, plus que sur les exigences de la preuve. Les essais précoces sont présentés comme des «accélérateurs de l'innovation». Ce chapitre a pour objectif de chercher dans quel contexte cette évolution s'est opérée, et de situer cette médecine innovante dans le cadre fixé par les textes internationaux et nationaux qui servent de référence à l'éthique de la recherche sur des personnes humaines.

La méthodologie des «essais contrôlés randomisés» a été adoptée en médecine au milieu du XX^e siècle, et brillamment illustrée par les essais britanniques sur l'efficacité de la

1. Collège de France & Académie des sciences.

2. *Ndé* : voir A. Fagot-Largeault (dir.), *L'Émergence de la médecine scientifique*, Éditions Matériologiques, 2012.

streptomycine dans le traitement de la tuberculose³. L'idée était qu'un médecin ne doit pas prescrire en se fiant à ses intuitions ou à des recettes traditionnelles ; il doit s'assurer que les procédures qu'il applique ont été correctement validées. Or Harvey Fineberg⁴, de la Harvard Medical School, tente en 1987 un bilan des essais contrôlés qui, depuis l'après-Seconde Guerre mondiale, ont eu pour la pratique médicale une importance majeure, soit en mettant en évidence de façon incontestable l'effet bénéfique d'un nouveau traitement (comme l'essai publié en 1960 dans le *Lancet*, qui établissait l'efficacité de l'héparine dans l'embolie pulmonaire), soit en montrant l'inutilité, voire la nocivité, d'un geste jusque-là préconisé (comme l'essai, publié en 1974 dans le *Mount Sinai Journal of Medicine*, qui apportait la preuve que le diéthylstilbestrol, ou DES, administré au cours de la grossesse pour prévenir les fausses couches n'est d'aucune utilité et présente des dangers pour les enfants à naître). Le résultat de l'enquête est très décevant. Sur les vingt-huit essais jugés décisifs par Fineberg, deux seulement ont eu un impact rapide (en moins de deux ans) sur la pratique. On sait, par exemple, que les gynécologues-obstétriciens mirent très longtemps, particulièrement en France, à cesser de prescrire le DES aux femmes enceintes.

La lenteur avec laquelle les résultats scientifiques les mieux établis influencent les pratiques induit naturellement des recherches sur ce qui fait obstacle au transfert des connaissances. Il apparaît d'abord que les praticiens font de la résistance. Les référentiels cliniques limitent la liberté de prescrire, à laquelle les médecins sont très attachés ; les référentiels peuvent aussi être perçus comme un moyen sournois employé par les gestionnaires

3. B.A. Hill, « The clinical trial », *Brit Med Bull*, 1951, 7, p. 278 ; « Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis : the first randomized clinical trial », *Controlled Clinical Trials*, 11, 1990, p. 77-79.

4. H.V. Fineberg, « Clinical evaluation : how does it influence medical practice ? », *Bull. Cancer*, 74(3), 1987, p. 333-346.

de la santé pour abaisser le coût des soins (le Service national de santé britannique, ou NHS, fut prompt à dérembourser, partout où il s'avérait qu'on pouvait faire mieux à moindre coût). Mais le principal facteur d'inertie est l'âge des médecins ; pour que les habitudes changent vraiment, il faut attendre le remplacement des générations et la montée en nombre de médecins entraînés à l'informatique, capables d'aller chercher leur documentation sur le site de la Cochrane Library...

Dans le même temps, les malades aussi deviennent capables de s'informer des nouveautés scientifiques en naviguant sur la toile. Sur certaines bases de données médicales informatisées au standard EBM, ils peuvent trouver, outre des références touchant les «soins infirmiers basés sur des preuves», des informations médicales compréhensibles par tous, ouvrant la possibilité au consommateur de soins de contrôler la qualité des connaissances de son médecin traitant, voire de lui suggérer ce qu'il va écrire sur l'ordonnance. L'influence de ce rétrocontrôle est mal évaluée. Les associations de personnes atteintes du sida ont certainement joué un rôle dans le changement d'attitude des médecins consultants et des autorités de santé, en exigeant pour les malades, à titre «compassionnel», l'accès hors contexte expérimental à des molécules dont l'efficacité, ou l'innocuité, n'était pas encore scientifiquement démontrée.

La médecine translationnelle apparaît au début des années 2000⁵, comme une médecine allant directement «de la paillasse au lit du malade» (*bench to bedside medicine*) et retour⁶: de la médecine pratiquée à l'hôpital auprès des malades, vers le laboratoire où les chercheurs travaillent sur des souris. Deux

5. C. Bréchet, «La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme/Health translational research, a new paradigm», *Médecine/sciences*, 20(10), 2004, p. 939-940.

6. «La médecine traditionnelle et la médecine translationnelle (séance thématique: approche classique et innovation pour la recherche de nouveaux médicaments)», *Bull. Acad. Natle Méd.*, 191(4 et 5), 2007, p. 715-726.

journaux sont créés, qui promettent de «réinventer la science» en confrontant les travaux de chercheurs venant de disciplines différentes: le *Journal of Translational Medicine*, créé en 2003, en accès libre (*open access*)⁷; et *Science Translational Medicine*, créé en 2009 par l'AAAS (American Association for the Advancement of Science). Ces publications tirent profit de deux avancées récentes: l'informatisation des hôpitaux et la généralisation des techniques de séquençage du génome.

Lorsque les dossiers des malades hospitalisés, qui étaient conservés sous forme papier, passent à la forme digitalisée, il devient possible de croiser, pour un malade donné, une multitude de données collectées séparément: dossier clinique, images IRM, résultats de tests biologiques, médicaments consommés, interventions chirurgicales, etc.; il devient aussi possible de comparer les parcours médicaux. Ce sont là des matériaux précieux pour les épidémiologistes, qui ne tardent pas à démontrer que beaucoup de traitements classiques n'ont qu'un effet *placebo*, en ce sens qu'ils ne modifient pas la longévité (c'est-à-dire l'espérance de vie); il convient donc de les dérembourser, puisqu'ils ne sont pas bénéfiques pour la santé publique, comme on cesse de rembourser certains produits dont il se révèle après un long usage qu'ils ont des effets toxiques rares, mais graves – ainsi, la phénylbutazone⁸.

L'analyse génétique devient couramment accessible au début du XXI^e siècle. Elle modifie la pratique, par exemple en cancérologie, où les malades peuvent être sélectionnés en fonction de certaines caractéristiques génétiques, qui les rendent sensibles à un médicament particulier⁹. Inversement, le repé-

7. S.P. Mankoff *et al.*, «Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine», *Journal of Translational Medicine*, 2, 2004, p. 14.

8. Haute Autorité de santé (HAS), Commission de la transparence, Avis, 27 avril 2011, Butazolidine.

9. D.S. Tan *et al.*, «Biomarker-driven early clinical trials in oncology: a paradigm shift in drug development», *Cancer J.* 15(5), 2009, p. 406-420.

rage des mêmes données génétiques dans un sous-ensemble de patients incite à chercher un traitement qui vise cette particularité. On parle de « médecine *personnalisée* », s'agissant d'une médecine *moléculaire* qui ne convient qu'aux malades porteurs de la cible visée par le traitement. La cancérologie n'est pas le seul terrain d'application de cette médecine. Contre la méningite à méningocoque (mortelle dans 50 % des cas en l'absence de traitement), il existe des vaccins efficaces, sauf en ce qui concerne le sérotype B, pour lequel les méthodes traditionnelles de préparation des vaccins ne marchaient pas ; après des années de recherche infructueuse il a été décidé de séquencer le génome du méningocoque, afin de choisir sur cette base la cible d'un vaccin. C'est ce qu'on appelle la « vaccinologie inverse » (*reverse vaccinology*).

Mais une fois inventé le candidat vaccin, ou le nouvel anticancéreux, combien d'années faut-il pour qu'il soit disponible dans les pharmacies ? La médecine *evidence-based*, telle qu'elle a été codifiée, est une médecine lente, précautionneuse, exigeante sur la qualité des preuves. Elle impose une étape préliminaire de recherche sur l'animal (autant que possible sur plusieurs espèces). Puis lors du passage aux essais sur l'Homme, il y aura une phase 1 d'étude de la tolérance du produit (et de sa toxicité), puis une phase 2 d'étude de l'efficacité du produit (et de son métabolisme), enfin une phase 3 qui doit établir la preuve de l'avantage apporté : ce sont alors les grands essais contrôlés randomisés, si possible menés indépendamment sur deux populations différentes, et par deux équipes différentes. (La phase 4 sera celle du suivi après commercialisation, qui peut encore révéler des effets secondaires rares et non anticipés.) Trop long ! Il faut accélérer la recherche. On testera le produit sur une seule espèce animale, ou bien on se passera de la recherche sur l'animal, on essaiera le produit directement sur l'Homme – sur le malade, puisqu'il est le destinataire final du traitement (et non pas en premier lieu sur des volontaires sains). Et pour les premiers essais, les phases 1 et 2 peuvent

n'en faire qu'une. C'est dangereux pour les personnes soumises aux essais? Oui, assurément. Mais c'est moins dangereux que ce que la médecine du XIX^e siècle faisait subir aux malades (l'essai sauvage, non contrôlé). Et n'est-ce pas une façon de mieux respecter les malades en les infantilisant moins? Le souci des premières réglementations qui ont encadré les essais médicaux sur l'Homme était de *protéger* les personnes incluses dans l'essai contre le risque lié à l'essai. Mais nous pouvons à présent, et nous devons désormais, tenir les malades pour des adultes responsables. Ils se sont instruits en naviguant sur la toile, ils sont au courant de la situation: les traitements classiques sont inopérants. Les traitements innovants qu'on leur propose sont certes potentiellement dangereux, mais ils peuvent en assumer le risque, s'il y a un bénéfice potentiel; ou bien ils peuvent en toute lucidité vouloir servir de cobayes pour que d'autres après eux bénéficient des avancées de la science. L'inspiration nouvelle de la médecine scientifique est donc: *innover plutôt que protéger*.

Les essais précoces sont des accélérateurs du progrès dans la mesure où ils permettent de brûler les étapes préliminaires et d'aller tester le nouveau traitement là où ses performances sont attendues. Ces essais séduisent les médecins parce qu'ils se sentent «dès la phase 1, en intention de traiter». Ils séduisent les chercheurs en les lançant dans la compétition internationale: j'ai une idée, nul ne l'a peut-être eue avant moi, j'établis un plan d'action, vite je cible, je mets en application, et je publie les résultats dans un grand journal! Sur le site du Service des innovations thérapeutiques précoces (Sitep) de l'Institut Gustave Roussy, «premier centre européen de lutte contre le cancer», s'affiche «une politique volontariste d'attractivité pour les molécules innovantes».



Essayons à présent de situer cette évolution dans le cadre institué, après la Seconde Guerre mondiale, par les directives internationales relatives à la recherche sur des personnes

humaines. Dans le sillage de la Déclaration universelle des droits de l'Homme, votée par l'Assemblée générale des Nations unies, à Paris, le 10 décembre 1948, on trouve deux sources internationales d'éthique de la recherche médicale sur des sujets humains: l'Association médicale mondiale (WMA: World Medical Association) et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences). La première exprime le point de vue des médecins à titre professionnel, l'autre peut être comprise comme représentant le point de vue des usagers de la médecine.

L'Association médicale mondiale (AMM) est créée à Paris en septembre 1947; c'est l'union de plus de 80 associations médicales nationales. On se souvient qu'en 1947 le premier des «seconds procès» de Nuremberg (US vs. Karl Brandt *et al.*) a révélé que des médecins ont directement participé à des crimes de guerre et à des crimes contre l'humanité. Les attendus du jugement qui clôt ce procès, connus sous le nom de «code de Nuremberg», énumèrent les principes que devrait respecter une expérimentation médicale responsable. Au cours des années 1950, qui voient se dérouler de grands congrès internationaux d'éthique médicale, l'AMM commence par s'occuper de l'éthique des soins. Elle publie la déclaration de Genève (1949), version modernisée du serment d'Hippocrate («Le bien de mon patient sera mon premier souci»), et promulgue un Code international d'éthique médicale (1964). Puis, au cours des années 1960, quand commencent à filtrer des informations alarmantes sur les conditions dans lesquelles s'effectuent certains essais médicaux sur l'Homme aux États-Unis¹⁰, l'AMM se préoccupe de définir une éthique de la recherche. La déclaration d'Helsinki¹¹

10. H.K. Beecher, «Ethics and clinical research», *N Engl J Med*, 274, 1966, p. 1354-1360.

11. Association médicale mondiale (AMM) – World Medical Association (WMA), Declaration of Helsinki, Recommendations guiding physicians

est un texte rédigé par des médecins, pour des médecins. Les dispositions qu'elle contient ne sont pas obligatoires : elles sont recommandées. Elles ne dispensent pas le médecin d'obéir aux lois de son pays, mais elle dit que ces lois ne doivent pas contrevenir aux principes qu'elle pose. Le texte des premières versions comporte typiquement trois parties : il énonce d'abord des généralités, puis il caractérise deux genres de situations.

La première version est prudente, voire frileuse, et conceptuellement peu aboutie. Elle reconnaît avec courage, mais comme à regret, que les médecins expérimentent « pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante ». Elle rappelle que le Code international d'éthique médicale interdit de poser un acte médical qui ne soit pas justifié par « l'intérêt direct du patient » – ce qui semble exclure tout acte de recherche. Puis elle pose une « distinction fondamentale » entre deux types de « recherche clinique » : celle « dont le but est essentiellement thérapeutique » et celle « dont le but essentiel est purement scientifique, et sans bénéfice thérapeutique pour la personne soumise à la recherche ». L'acte de recherche est donc autorisé dans le cadre médical, même quand il n'est pas dans l'intérêt du sujet. Le consentement de la personne soumise à l'acte de recherche est en principe exigé dans les deux cas, mais en cas de recherche *thérapeutique* on laisse le médecin juge du genre d'information compatible avec la psychologie du patient ; en cas de recherche *purement scientifique*, le sujet doit être pleinement informé et consentant, mais à la différence de ce qu'exige le texte de Nuremberg, le consentement substitué est admis. Le reste de la déclaration suit les

in biomedical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA, Tokyo, Japan, Oct 1975; 35th WMA, Venice, Italy, Oct 1983; 41st WMA, Hong Kong, Sep 1989; the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, Oct 1996; the 52nd WMA, Edinburgh, Scotland, Oct 2000; and the 59th WMA, Seoul, 2008. Voir wma.net.

dispositions du Code de Nuremberg (par exemple, en recommandant de mettre en balance le risque encouru par les sujets avec l'importance du but visé – qui est la validation d'une procédure médicale).

La seconde version (Tokyo, 1975) est profondément remaniée, il y apparaît la notion d'un Comité indépendant à qui le projet de recherche doit être soumis. À la distinction entre recherche *thérapeutique* et *non thérapeutique* est substituée la distinction entre recherche *clinique* (associée aux soins) et *non clinique* (sans utilité thérapeutique). En cas de recherche clinique, il devient moins facile de ne pas informer le malade qu'il est soumis à une expérimentation, car il faut pour cela avoir l'autorisation du Comité indépendant. Une équivoque plane sur les «essais contrôlés»: il est dit à la fois qu'il faut faire des essais *contre le traitement de référence* (peut-être même contre *placebo*), et que dans un essai tous les sujets doivent recevoir le *meilleur* traitement disponible. Pour la recherche non clinique, les sujets doivent être *volontaires*, mais la délégation de consentement reste permise.

On passera sur les révisions suivantes, d'intérêt mineur, pour en venir à la cinquième révision, qui résulte d'un vaste effort de consultation internationale et aboutit à une nouvelle (sixième) version, adoptée en octobre 2000 à Edinbourg lors de la 52^e assemblée générale de l'AMM. Cette fois, la réflexion a été conduite dans le cadre d'un effort joint pour faire converger vers des positions communes la déclaration d'Helsinki et les directives du CIOMS. Dans la nouvelle version, la distinction entre recherche thérapeutique et recherche non thérapeutique a disparu, ainsi que ses formes édulcorées, d'où un changement profond dans l'économie générale de la déclaration. Helsinki 5, après l'énoncé de «principes fondamentaux», contrastait *recherche clinique* et *recherche non clinique*. Helsinki 6 énonce des «principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale», puis des «principes additionnels» applicables aux situations où la recherche est «combinée avec des

soins médicaux». Les soins ne sont pas la recherche. Ici la perspective du CIOMS l'a emporté. *La distinction fondamentale est la distinction recherche/soin*. Ou le médecin sait (et il applique une stratégie diagnostique ou thérapeutique *bien validée*), ou le médecin ne sait pas (et il cherche). Quand il cherche, il va au-delà de ce qu'il sait.

Le *dilemme éthique* du médecin-investigateur n'est pas pour autant gommé, au contraire. «La mission du médecin est de promouvoir et préserver la santé des gens» (§ 2). Cette mission implique une *double obligation*: de recherche et de soin. *Obligation de soin*: le médecin a le devoir de servir les intérêts du patient et de «faire passer le bien-être du patient avant les intérêts de la science et de la société» (§ 5). Il ne s'autorise pas à «sacrifier» des gens à la recherche. Il protège ces gens: «Le devoir du médecin dans la recherche médicale est de protéger la vie, la santé, l'intimité et la dignité des sujets humains» (§ 10), tout particulièrement de ceux qui appartiennent à des populations «vulnérables» (§ 8), et sur ce point la déclaration d'Helsinki prévaut même sur les politiques nationales (§ 9). Le consentement des sujets à l'acte de recherche ne délie pas le médecin de sa responsabilité (§ 15). Mais il entre aussi dans la responsabilité du médecin d'être un chercheur. *Obligation de recherche*: «Même les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et préventives les mieux éprouvées doivent continuellement être remises en question par des recherches qui mettent à l'épreuve leur effectivité, leur efficacité, leur accessibilité et leur qualité» (§ 6). L'objectif de la recherche est à la fois d'améliorer les méthodes et d'améliorer «la compréhension des causes et des mécanismes des maladies» (§ 6). Le malade inclus dans un protocole de recherche est mis au service de la science. Les standards de qualité scientifique et éthique sont les mêmes pour toutes les situations de recherche (*principes de base*: section B). Au médecin qui s'abriterait derrière le prétexte que la recherche est risquée pour n'en point faire, la déclaration rappelle que les soins le sont aussi: «Dans la pratique médicale

courante comme dans la recherche médicale, la mise en œuvre des méthodes de diagnostic, de traitement ou de prévention implique le plus souvent des risques et des contraintes» (§ 7).



Le CIOMS est une organisation non gouvernementale, créée en 1949 par l'OMS et l'UNESCO. C'est une union de sociétés scientifiques internationales et d'Académies de médecine. L'OMS (Organisation mondiale de la santé – WHO, World Health Organization) et l'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization – Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture) sont des agences de l'Organisation des Nations unies (ONU). Ces organisations situent leur action dans le sens de ce que dit le Pacte international sur les droits civils et politiques de l'ONU (1966), Art 7 : «Nul ne sera soumis à la torture ou à des traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, nul ne sera soumis sans son libre consentement à des expériences médicales ou scientifiques.»

Sous l'impulsion de son Secrétaire général, le Docteur Zbigniew Bankowski, le CIOMS s'est intéressé tôt à la protection des droits de l'Homme dans les situations de recherche, et tout spécialement à la protection des populations dites *vulnérables*, ou des populations cibles de la recherche dans les pays émergents. Il organisa des conférences internationales d'experts, rédigea une *Proposition de directives internationales*¹². Le souci protecteur de ce texte témoignait de l'influence des travaux de la Commission nationale américaine pour la

12. Conseil international des organisations médicales scientifiques (CIOMS), *Proposed International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, Manille 1981 & Genève, 1982; revised: *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, Genève, 1993; revised, Genève, 2002; tr. fr. *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Genève, CIOMS, 2003.

protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale, et en particulier du *Rapport Belmont*, publié par cette commission en 1978. La *Proposition de directives* fut distribuée, étudiée et commentée dans les diverses régions du monde par le relais de l'OMS, aboutissant à l'issue de cette consultation à un texte révisé, qui fut publié en 1993 sous le titre *International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects*. Parmi les rédacteurs de cette seconde version figuraient James Gallagher et Robert J. Levine. Le texte, d'une quarantaine de pages, énonce des principes généraux d'éthique, précise dans un préambule ce qu'il entend par «recherche», détaille quinze «directives» et donne en annexe, outre le texte d'Helsinki, une information sur les «phases» successives par lesquelles passent les essais cliniques de vaccins ou de médicaments.

Le texte des *Guidelines* se présente comme un commentaire de la déclaration d'Helsinki, visant à expliciter les modalités de son application, en pensant particulièrement aux essais conduits sur des populations de pays en développement par des chercheurs de pays développés. Quelques divergences sont cependant perceptibles entre la déclaration d'Helsinki et le texte des *Guidelines*. On en retiendra trois. Premièrement, les *Guidelines* se fondent sur les trois grands principes éthiques de la commission américaine : principe du *respect des personnes* (d'où découle l'obligation d'informer et de n'intervenir qu'avec le consentement du sujet), principe de *bienfaisance et/ou de non-malfaisance* («D'abord ne pas nuire»), principe de *justice distributive* (d'où découle, entre autres, la règle de non-exploitation – «Ne pas aller faire chez les autres ce qu'on ne voudrait pas faire chez soi»); ce principe de *justice* ou d'équité n'est pas dans la déclaration d'Helsinki. Deuxièmement, les *Guidelines* ne distinguent pas entre une recherche *thérapeutique* et une recherche *non thérapeutique*. Elles distinguent (comme le *Rapport Belmont*) entre *recherche* et *soin standard*. Elles insistent, lorsqu'il y a recherche, pour que la méthodologie

de recherche soit scientifiquement rigoureuse, afin que l'on obtienne une *connaissance généralisable*. Troisièmement, plus détaillées que la déclaration d'Helsinki, les *Guidelines* envisagent divers types de cas : recherche sur des enfants, sur des malades mentaux, sur des détenus ; recherche dans le tiers-monde ; inclusion des femmes dans les essais. Elles scrutent les conditions d'une bonne information des sujets, d'un consentement libre. Elles abordent les problèmes de l'assurance du risque, de la confidentialité des données. Elles adoptent le point de vue des populations cibles de la recherche, plutôt que celui des médecins-investigateurs, et n'éluent pas les difficultés créées dans la recherche biomédicale par l'état des rapports Nord-Sud.

Compte tenu de son influence dans les pays en développement, le texte du CIOMS constituait une pression exercée sur la révision de la déclaration d'Helsinki. Il était une façon de dire aux médecins : votre distinction entre recherche *thérapeutique* et *non thérapeutique* (ou *clinique* et *non clinique*) est obsolète. La recherche *clinique* ne saurait être une recherche au rabais, tolérant des standards scientifiques ou éthiques moins élevés que la recherche non clinique. Lorsque vous introduisez des gestes de recherche en situation de soin, il n'est pas honnête d'en profiter pour informer moins bien les gens : les patients ont le droit de savoir si ce qu'on leur fait est dans leur intérêt, ou dans l'intérêt du protocole. Enfin, vous accordez trop de confiance à l'éthique professionnelle des médecins : dans le contexte géopolitique contemporain, où la recherche scientifique est synonyme de puissance économique, il est légitime que s'exerce, pour juger de l'acceptabilité des pratiques de recherche, un contrôle social et même un double contrôle (dans la communauté dont le protocole d'essai est originaire, et dans la communauté d'accueil), et que se développe au sein des populations-cibles de la recherche biomédicale une aptitude à juger de l'acceptabilité des essais (« *capacity building* »). On notera que, confrontée à ces arguments, l'AMM a toujours

maintenu que le premier devoir du médecin est de soigner son malade, et que par tradition professionnelle la médecine se veut protectrice des intérêts de l'individu, indépendamment des enjeux collectifs.

Comme celui d'Helsinki, le texte des *Guidelines* a évolué. Le second processus de révision des directives internationales de l'OMS-CIOMS, engagé sous la direction de Robert J. Levine¹³, fut principalement motivé par le caractère trop contraignant du texte de 1993, au regard du démarrage imminent d'essais de vaccins anti-sida (en phase 3) dans des pays émergents comme la Thaïlande. Tous les grands principes étaient violés : on allait essayer dans le tiers-monde un produit qu'aucun pays développé ne voulait essayer chez lui, sans être sûr qu'il n'allait pas transmettre le sida au lieu d'immuniser contre le virus, et avec des groupes humains (par exemple, les prostituées) peu capables de comprendre les risques de la recherche. Les adeptes de la prudence jugeaient ces essais scientifiquement prématurés, humainement périlleux, et ils voulaient éviter les amendements *ad hoc* qui eussent conduit les directives internationales à être un texte opportuniste justifiant le fait accompli. Les partisans de ces essais contestaient le « paternalisme éthique » de l'instance internationale et l'arrogance des pays riches qui voulaient imposer leur morale ; ils argumentaient que pour les pays du Sud ravagés par l'épidémie, mieux valait n'importe quelle recherche qu'aucune recherche. La troisième version des *Guidelines* n'est pas aussi révolutionnaire qu'elle eût pu l'être, car elle ne renonce pas à l'universalisme éthique (elle n'oppose pas une morale du Nord à une morale du Sud) ; mais elle inclut une réflexion nuancée et bien documentée sur la diversité des situations concrètes dans lesquelles se déroule la recherche biomédicale à travers le monde. Le CIOMS a

13. R.J. Levine, S. Gorovitz & J. Gallagher (eds), *Biomedical Research Ethics: updating international guidelines. A consultation, Geneva, Switzerland, 15-17 March 2000*, Genève, CIOMS, 2000.

exploré de nouvelles situations de recherche (recherche génétique, constitution de fichiers génétiques, essais de thérapies géniques, biologie de la reproduction, procréation médicalement assistée) et remis en question la volonté universaliste des directives (influence des écarts culturels et tolérance de ces écarts), mais après cette traversée de la diversité il revient à une formulation où la visée universaliste est maintenue tant bien que mal. En tout cas, la distinction recherche scientifique/soin standard reste centrale. «Le terme “recherche” désigne un type d’activités visant à constituer un savoir généralisable, ou à l’enrichir» (Préambule). La recherche est indispensable à l’amélioration des soins, mais la recherche ne se confond pas avec le soin, et l’éthique de la recherche ne se confond pas avec la déontologie médicale. Citant le § 32 de la déclaration d’Helsinki, le Préambule signale que le rôle du médecin-investigateur, qui cumule les fonctions de soignant et de chercheur, est délicat à assumer; que ce médecin-investigateur doit respecter un éventuel refus du malade de poursuivre l’essai et s’assurer que cela n’entraîne pas un arrêt des soins; et que s’il est tenté de recourir à une «méthode non éprouvée» pour essayer de «sauver» un malade en impasse thérapeutique, il doit le faire *scientifiquement*: «Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée.»



La distinction soin/recherche ne s’est imposée en France que tardivement. Avant la loi du 20 décembre 1988 «relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales», dite loi Huriet-Sérusclat¹⁴, la recherche sur la personne ne pouvait se faire que dissimulée, sous le couvert de soins médicaux. Ainsi, par exemple, le premier neuroleptique

14. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (dite loi Huriet-Sérusclat) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, *Journal Officiel de la République française*, 22 décembre 88. Modifiée: Loi n° 90-86, loi n° 91-73, loi n° 92-1336, loi n° 93-5.

(chlorpromazine) fut introduit en psychiatrie directement pour «traiter» des malades psychotiques¹⁵. Créé en 1983, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) consacre l'un de ses premiers avis aux «essais de nouveaux traitements chez l'homme¹⁶». Cet avis, rédigé par le statisticien Daniel Schwartz, qui connaît bien la méthodologie des essais contrôlés, pose que les médecins qui introduisent un nouveau traitement ont un «devoir d'essai», permettant au traitement de faire ses preuves, avant d'entrer dans la routine des soins: «Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une *méthode rigoureuse*.»

Cette ébauche de distinction entre acte de recherche et acte de soin n'est pas retenue par la loi de 1988, qui tout au contraire, admet la notion d'une recherche-qui-soigne: «Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe» (art. L.209-1). On note que la distinction entre «objectif thérapeutique direct» et absence d'objectif thérapeutique se trouve déjà dans les *Bonnes pratiques* publiées par les ministères des Affaires sociales et de la Santé, en 1987¹⁷ (§ 3.1.7). C'est peu ou prou la distinction

15. J. Delay & P. Deniker, «Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP», in *Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*, Masson, 1952.

16. CCNE, *X^e anniversaire. Les avis de 1983 à 1993*, INSERM-CDIE, 1993 (inclut les 34 premiers avis du CCNE, parmi lesquels: «Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme», n° 2, octobre 1984).

17. Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la santé et de la famille, *Bonnes pratiques cliniques. Avis aux promoteurs*

faite par la déclaration d'Helsinki en 1964, abandonnée par l'AMM en 1975 parce qu'il est difficile de supposer que le but d'un acte de recherche est de soigner. L'intention *protectrice* de la loi Huriet est manifeste, mais la protection est conçue différemment selon qu'il s'agit de recherche à visée thérapeutique, ou sans visée thérapeutique. Consentir ne protège pas le sujet. En principe, le consentement «libre, éclairé et exprès» de la personne qui se prête à la recherche est requis dans tous les cas, l'absence de demande de consentement est punie de prison et/ou d'amende. Il y a pourtant des exceptions: «A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité» (art. L 209-9). Autrement dit, dans le premier cas, puisque le but de l'acte est de soigner, le praticien est autorisé à ne pas informer exactement le malade (information présumée traumatisante); et si le praticien souhaite obtenir un consentement, le consentement du malade peut être attesté par la médiation d'un tiers. On protège donc le malade contre la prise de conscience qu'il est inclus dans un protocole de recherche. Dans le second cas (recherche sans finalité thérapeutique), puisqu'il ne s'agit plus de faire le bien de la personne, sont exclus de la recherche tous les sujets jugés fragiles ou menacés d'exploitation: femmes enceintes, prisonniers, enfants mineurs, majeurs sous tutelle, urgences, résidents d'un établissement sanitaire ou social, etc.

La loi Huriet-Sérusclat est peu à peu amendée. Dès 1990 elle cesse de présupposer que la recherche peut avoir une «finalité» thérapeutique. Le contraste est désormais entre recherche «avec bénéfice individuel direct» (par exemple, inclusion

et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments,
Imprimerie des journaux officiels, 1987.

d'un malade atteint de lymphome dans un essai contrôlé randomisé, phase 3, qui compare un traitement standard et un nouveau traitement du lymphome), et recherche «sans bénéfice individuel direct (BID)» (par exemple, essai d'un nouvel antidépresseur sur des volontaires sains). D'autre part, avant de recruter ses sujets d'expérience, le praticien doit soumettre son protocole de recherche à l'approbation d'un comité de protection des personnes (décret d'application du 27 septembre 1990), qui doit juger si les risques qu'on fait prendre aux personnes participant à l'essai ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices escomptés pour ces personnes, ou à l'intérêt de la recherche. Mais la notion d'un essai «avec BID» fait toujours problème, parce que le «bénéfice» allégué est à la fois incertain et hypothétique: le malade peut être tiré au sort pour le groupe témoin (traitement standard: bénéfice zéro et toutes les contraintes de l'essai), et s'il est inclus dans le groupe recevant le nouveau traitement, le bénéfice potentiel n'est pas du tout sûr (s'il était démontré, l'essai n'aurait pas lieu). L'avis n° 58 du Comité consultatif national d'éthique¹⁸ distingue clairement les actes de recherche des actes de soin, tout en reconnaissant qu'en pratique (à l'hôpital) il y a souvent intrication du soin et de la recherche, ce qui peut mettre les médecins en difficulté quand l'obligation d'informer le patient n'est pas la même dans les deux cas. Ce texte conclut qu'on devrait en venir à une obligation d'informer dans tous les cas, le patient ayant le droit d'accepter ou de refuser ce que les médecins lui proposent. Le rapport que François Lemaire remet en 2002 au ministre de la Santé¹⁹ recommande que la distinction

18. CCNE, avis n° 58: «Consentement éclairé et information des patients qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche», 12 juin 1998. Voir ccne-ethique.fr.

19. F. Lemaire, *La Protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale: de la loi Huriet à la Directive Européenne*, Rapport au ministre de la santé, Paris, 2002 (en ligne).

entre recherche «avec BID» et «sans BID» soit supprimée, la vraie distinction étant entre ce qui est une recherche et ce qui n'en est pas (recommandation 4). La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades (dite loi Kouchner)²⁰ accorde aux malades le droit d'être informés des mesures qu'on leur propose, d'y consentir ou de les refuser, ce qui confère aux médecins le devoir de faire la distinction entre les gestes qui soignent et ceux qui ont pour but d'enrichir la connaissance, et de s'assurer que le patient a compris la différence, avant de s'assurer de son consentement. L'obligation de transposer la directive européenne 2001/20/CE²¹ relative aux essais cliniques de médicaments mène à une nouvelle révision de la loi Huriet, intervenant à l'occasion de l'adoption de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique²². Cette loi spécifie clairement (titre V, chap. 2, article 88) qu'on entreprend une recherche parce qu'on en espère un «bénéfice», mais que ce bénéfice escompté n'est pas forcément celui des personnes qui se prêtent à la recherche: ce peut être le bénéfice qu'en retireront d'autres personnes «se trouvant dans la même situation», même si, bien sûr, on s'efforce en même temps de ne pas nuire aux personnes qui acceptent de se prêter à l'essai. Il ne reste plus en France, en 2004, qu'une sorte de recherche *hors la loi*, ou en situation équivoque vis-à-vis de la loi: la recherche observationnelle (par exemple, une enquête sur les pratiques de contraception, menée par téléphone, consistant à

20. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (dite loi Kouchner) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, *JO* n° 54 du 5 mars 2002, p. 4118.

21. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, *JOCE* n° L 121, 1^{er} mai 2001.

22. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (modifiant notamment – chap. II – la loi Huriet relative à la recherche biomédicale, intégrée pour cette partie au Code de la santé publique, articles L. 1121-1 et suivants), *JO*, 11 août 2004.

enregistrer les réponses à une série de questions, ces réponses étant ensuite analysées de façon totalement anonyme).

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi Jardé)²³, en réintégrant ce type de recherche, donne à l'ensemble des recherches conduites sur l'être humain «en vue du développement des connaissances» un cadre unique. Dans tous les cas, le protocole de l'essai doit être soumis à l'examen d'un comité de protection des personnes, avant le démarrage de l'essai ; et dans tous les cas, le consentement des personnes qui se prêtent à l'essai est requis. Les exigences varient avec le «niveau de risque» encouru par ces personnes. La loi distingue trois catégories de recherches : 1) les recherches *interventionnelles* comportant une intervention sur la personne «non justifiée par sa prise en charge habituelle» ; 2) les recherches *interventionnelles* (hors médicaments) ne comportant que *des risques et/ou contraintes minimales* ; 3) les recherches *non interventionnelles* (i.e. *observationnelles*) ne requérant que des «gestes habituels» de diagnostic, traitement ou surveillance. Les essais précoces en cancérologie entrent clairement dans la catégorie 1, pour laquelle est requis «un consentement libre, éclairé et recueilli par écrit».

Il semble qu'au terme de cette évolution, la loi française ait enfin intégré la distinction soin/recherche. Le but des soins est de soigner, le but des recherches est de dégager un savoir généralisable. Concentrons-nous sur la cancérologie. La loi Kouchner donne aux personnes atteintes d'un cancer le droit d'être informées des soins (déjà testés, validés) qu'on leur propose, voire de les refuser. La loi Jardé donne aux personnes atteintes d'un cancer le droit d'être informées d'un protocole de recherche et de la possibilité d'y être recrutées, étant entendu qu'il s'agit d'un protocole expérimental, dont l'objectif est de faire progresser les connaissances. Il y a des risques des deux

23. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi Jardé) relative aux recherches impliquant la personne humaine.

côtés, mais du côté des soins, les risques sont connus. La seule différence est-elle dans la prise de risque, les patients qui choisissent d'entrer dans l'essai ayant, par rapport aux autres, une moindre aversion du risque? Non, parce que la médecine translationnelle, telle qu'elle est présentée, opère le miracle de transformer la recherche en soin: c'est le retour de la recherche-qui-soigne. On en veut pour indice une nouvelle qui s'est propagée sur la toile en 2012. La Caisse primaire d'assurance maladie refusait de prendre en charge le coût des essais précoces pratiqués à l'Institut Gustave Roussy, arguant que ces essais «ne relèvent pas du champ de la Sécurité sociale, car ils *s'apparentent plus à de la recherche qu'à des soins*». L'Institut Gustave Roussy protesta vigoureusement, arguant que ces essais offrent aux patients «les soins les plus avancés». Quels patients refuseraient de se risquer à recevoir «les soins les plus avancés»?



Il est paradoxal qu'après plus de cinquante années d'efforts par les médecins pour reconnaître qu'ils n'ont pas seulement une obligation de soin, mais aussi une obligation de recherche, et que ces deux obligations peuvent être conflictuelles, on retombe sur la solution initiale: affirmer que la bonne recherche est celle qui soigne, ou que le bon soin est celui qui se fait dans un esprit de recherche – bref, que la distinction soin/recherche qu'on a peiné à établir peut être ignorée ou négligée. Ce déni signale-t-il une régression, ou un progrès? Claude Bernard aimait à rappeler que Laplace avait fait entrer des médecins à l'Académie des sciences, non parce qu'ils sont des scientifiques, mais «pour qu'ils soient avec» des scientifiques. La rigueur scientifique est-elle impraticable au lit du malade? La médecine «fondée sur des faits prouvés» (EBM) est-elle trop rigide pour s'appliquer utilement aux cas réels, de sorte que la médecine demeure irréductiblement empirique? Ou bien les médecins sont-ils en train de construire une nouvelle forme de rationalité scientifique, qui (avec la complicité

de malades devenus conscients des exigences de la science, et qui en acceptent les contraintes) permet de concilier harmonieusement la recherche et le soin ? En bref, offrir aux malades des soins « innovants » (dont le maniement ou les effets ne sont pas encore bien connus) est-il la voie d'avenir pour une médecine scientifique, parce qu'on aura trouvé comment enrichir la connaissance tout en faisant le bien du malade ? Il faut être prudent sur ce point, car la médecine a connu dans le passé nombre de traitements innovants qui ont été tenus pour bénéfiques avant de se révéler inutiles, voire toxiques²⁴. La déclaration d'Helsinki (version 6), dans sa troisième section « Principes additionnels pour la recherche médicale associée à des soins médicaux », ouvre une hypothèse (§ 35) : « Dans le cadre du traitement d'un patient, *faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions*, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une *intervention non avérée* si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Dans toute la mesure du possible, cette intervention devrait faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations devraient être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques. »

24. Pensons, par exemple, à la « thérapie Beljanski », présentée comme une thérapie innovante et sans toxicité, permettant de guérir le sida et le cancer (tous les cancers). C'était autour des années 1980.

Chapitre 9 **Essais précoces et droit des personnes à la recherche : l'apport de la loi Jardé**

Philippe Amiel¹

La loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine², dont la proposition fut portée par le député Olivier Jardé³, change la logique de l'encadrement des recherches biomédicales impliquant des sujets humains d'expérimentation. Elle opère un double mouvement de rénovation de la loi de 1988 relative à la protection des personnes⁴ : d'une part, elle tend vers un pragmatisme éclairé en matière d'exigences administratives vis-à-vis des expérimentateurs ; d'autre part, en invoquant la « personne humaine », elle ancre explicitement l'encadrement de la participation des sujets

1. INSERM et Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1123 ECEVE, F-75019 Paris. Philippe Amiel a dirigé de 2005 à 2015 l'Unité de recherche en sciences humaines et sociales (URSHS) de l'Institut Gustave-Roussy, F-94805 Villejuif.

2. « Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (JO 6 mars 2012) relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) ».

3. Olivier Jardé, né en 1953, chirurgien, professeur de médecine légale à l'Université Jules-Verne (Amiens), a été député de la Somme (UDF, puis Nouveau Centre) de 2002 à 2012.

4. « Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (JO du 22 décembre 1988) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (loi Huriet) ».

– actuels ou potentiels – dans le champ des droits fondamentaux. Je défends l'idée que l'arrimage, maintenant explicite, de la protection des sujets aux droits de la « personne humaine », conduit logiquement à la reconnaissance d'un *droit de participer* aux essais cliniques.

Mais il faut présenter la loi Jardé dans ses principales dispositions (I) avant d'examiner plus en détail son apport à la reconnaissance possible d'un droit des personnes à participer aux essais expérimentaux en biomédecine (II).

1] La loi Jardé : principales dispositions

La loi Jardé réforme le régime d'autorisation des recherches sur l'être humain, et de protection des personnes qui s'y prêtent, tel qu'il est issu de la loi de 1988 et de ses modifications (notamment, la refonte de 2004⁵). Elle modifie principalement, au livre premier du code de la santé publique (CSP), le titre II consacré aux recherches biomédicales (article L 1121-1 et suivants, CSP), mais aussi certains articles issus des lois de bioéthique de 1994⁶. Les textes d'application (arrêtés) conditionnant l'entrée en vigueur de la loi n'étaient pas parus en mars 2016⁷.

5. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (JO du 11 août 2004).

6. Notamment, au même livre I du CSP, titre III, les dispositions intéressant la recherche sur les « caractéristiques génétiques » (art. L 1131-1, CSP); au livre II, titre IV, les dispositions sur les « collections biologiques » à fins de recherche (art. L 1243-3). Les lois dites « de bioéthique » sont les lois jumelles du 29 juillet 1994, n° 94-653 relative au respect du corps humain, et n° 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (JO du 30 juillet 1994).

7. Ces textes d'application sont dans l'attente de l'entrée en vigueur du règlement européen 536/2014: Parlement européen et Conseil, 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. Le règlement européen est une loi européenne d'application directe, contrairement à la directive européenne qui est une loi nécessitant une transposition en droit interne.

Les principales innovations de la loi portent sur la catégorisation des recherches (section 1.1), et sur des dispositions techniques visant à faciliter tant l'exercice de la recherche par les expérimentateurs que les procédures de revue de projets par les comités de protection des personnes et la possibilité, pour de nouvelles catégories de personnes, d'accéder aux essais (section 1.2).

1.1] Une nouvelle catégorisation des recherches fondée sur le niveau de risque

Le texte en vigueur issu de la loi de 2004 ne connaissait qu'une catégorie de recherche biomédicale, définie génériquement au premier alinéa de l'article L 1121-1, CSP : « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre [...]. » Les recherches, dans ce cadre, relevaient d'un régime unique d'autorisation et de recueil du consentement, sauf, par des exceptions posées par la loi de 2004, pour des catégories de recherches à risque spécifique faible ou nul, auxquelles le texte, en principe, ne s'appliquait pas⁸ (bien qu'il contînt certaines dispositions particulières à ces catégories de recherches⁹). Cette définition générique est inchangée dans la loi Jardé, mais le nouveau texte dispose désormais de manière explicite qu'« il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine ». La logique de cette catégorisation reprend, en la menant à son terme, celle de la loi de 2004 qui avait introduit des aménagements destinés à faciliter les recherches à risque faible ou nul : elle est fondée sur une combinaison du *niveau de risque* (pour le

8. L'ancien texte précisait que ses dispositions « ne s'appliquent pas : 1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle [...]; aux recherches visant à évaluer les soins courants [...] » (anc. art. 1121-1, CSP, alinéas 2 sq.).

9. Par exemple à l'article L 1121-11, qui dispense, dans certaines recherches, de l'examen médical préalable à l'inclusion.

sujet, pour la société) et du niveau de *spécificité par rapport au soin*, déterminant un régime *gradué* d'autorisation et de recueil du consentement. Cette approche par le niveau de risque effectif est conforme à l'évolution internationale des réglementations en la matière, américaine et bientôt européenne¹⁰.

Sont ainsi distinguées et assorties d'un régime propre d'autorisation et de recueil du consentement les «recherches interventionnelles», les recherches interventionnelles à risque et contraintes «minimes» et les recherches «non interventionnelles». La distinction entre recherches interventionnelles et non interventionnelles est reprise de la directive «médicaments» de 2001¹¹.

Recherches interventionnelles

Définies au 1° du nouvel article L 1121-1, CSP, les recherches interventionnelles sont celles «qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle». Par différence avec les recherches définies au 2° du même article, cette catégorie inclut toute recherche sur des médicaments. Ce sont bien les essais de traitements médicamenteux qui sont ici visés, catégorie de référence du législateur: la recherche sur les *médicaments* est, pour le législateur, le paradigme de la recherche comportant à la fois une spécificité forte par rapport aux soins et, *a priori*, un niveau de risque ou de contraintes justifiant une protection spéciale des personnes qui s'y prêtent.

Le régime d'autorisation et de recueil du consentement est inchangé par rapport aux recherches biomédicales normales de l'ancien texte (celles qui n'entraient pas dans les exceptions

10. Le projet de règlement européen en remplacement de la directive 2001/20/CE (directive «médicaments») adopte ce critère.

11. Parlement européen et Conseil, 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.

prévues par la loi) : autorisation de l'autorité compétente (l'ancienne Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – AFSSAPS –, puis l'Agence nationale pour sécurité des médicaments – ANSM – qui lui a succédé); avis positif du Comité de protection des personnes (CPP); recueil écrit du consentement des personnes-sujets. La nouveauté concerne les autres catégories, qui voient leur régime d'autorisation et de recueil du consentement assoupli.

Recherches interventionnelles à «risques et contraintes minimales»

Définies au 2° du nouvel article L 1121-1 CSP, les recherches à risques et contraintes minimales sont des recherches interventionnelles héritant des caractéristiques des recherches définies au 1°, mais «qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté».

La catégorie englobe une partie des recherches biomédicales auxquelles le texte précédent ne s'appliquait pas, définies au 2° de l'ancien article L 1121-1CSP. Par comparaison avec les recherches définies au 1° et au 3° du nouvel article, on comprend que le critère est double pour entrer dans la catégorie nouvelle : a) ne pas porter sur les médicaments et b) comporter des procédures particulières de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Les recherches définies dans l'ancien texte comme «visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues au protocole» entrent typiquement dans cette nouvelle catégorie. On doit noter que la nouvelle catégorie est cependant plus large puisqu'y entrent également des recherches impliquant des actes ou des produits qui ne sont pas tout à fait habituels, du moment qu'ils n'entraînent que des risques et des contraintes minimales. L'ancien texte traitait ce type de recherche comme un essai standard avec les mêmes exigences que pour un essai clinique de médicament. Il s'est rapidement avéré que la disposition ancienne

sur les recherches évaluatives de «soins courants» était d'application difficile en raison de ses restrictions effectives ; et elle était source de confusion pour les équipes de recherche clinique. Dans le principe, la nouvelle disposition apporte une clarté bienvenue ; en pratique, son application dépendra essentiellement de l'arrêté qui reste à prendre par le ministère chargé de la santé.

Le régime d'autorisation et de recueil de consentement est, pour ces recherches, significativement assoupli puisque l'autorisation repose sur l'avis positif du CPP, une copie de cet avis étant simplement transmise à l'autorité compétente. Pour le recueil du consentement, une manifestation écrite de la personne-sujet n'est plus requise ; le consentement pourra, par exemple, être recueilli oralement. En pratique, il est probable toutefois que les expérimentateurs continueront, pour garantir au plus haut niveau leur sécurité juridique, de demander une attestation signée aux personnes-sujets.

Recherches non interventionnelles

Définies au 3° du nouvel article L 1121-1 CSP, les recherches non interventionnelles sont celles «pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance».

Là aussi, la catégorie englobe une partie des recherches biomédicales du 2° de l'ancien article L 1121-1 CSP, dont la formulation est reprise, mais avec des modifications rédactionnelles qui en précisent le périmètre. Quand l'ancienne formulation indiquait «sans aucune procédure supplémentaire», le nouveau texte supprime le «aucune» mais précise que la qualité de cette procédure pourra consister à être supplémentaire «ou inhabituelle» ; on comprend que la procédure en moins par rapport à la prise en charge standard, est visée autant que la procédure en plus. Mais la nouveauté de cette catégorie est qu'elle englobe aussi potentiellement toutes sortes de recherches observationnelles en santé, épidémiologiques (suivi de cohortes, par exemple), mais aussi de sciences humaines (sauf les recherches

en psychologie déjà visées par des dispositions particulières de la loi¹², et sociales¹³.

Le régime d'autorisation et de recueil du consentement de ces recherches, conformément à la logique du texte, est encore allégé : l'autorisation s'obtient dans les mêmes conditions que pour les recherches avec risques et contraintes minimales (avis positif du CPP transmis à l'autorité compétente) ; au consentement exprès de la personne-sujet se substitue sa non-opposition (à charge pour l'expérimentateur de mettre en place les dispositifs permettant de s'opposer).

1.2] Autres dispositions

Les autres dispositions notables du nouveau texte sont : la définition d'une catégorie de recherche transversale, les recherches « sans finalité commerciale » ; des modifications apportées dans le périmètre des lois de bioéthique, qui intéressent la recherche impliquant des collections biologiques, et les recherches génétiques sur des échantillons collectés à d'autres fins ; l'inclusion possible de nouvelles catégories de personnes dans des recherches ; et enfin, l'institution d'un nouvel acteur coiffant les CPP et chargé – le dispositif est déjà très contesté – d'allouer aux CPP par tirage au sort les dossiers de demande d'avis des expérimentateurs.

Recherches sans finalité commerciale

Créées par le nouvel article L1121-16-1, les recherches sans finalité commerciale sont celles « dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuivent un objectif de

12. Articles L1121-3 alinéa 4 et L 1122-1 alinéa 12 CSP.

13. Cette logique du nouveau texte reste toutefois contrariée par la rédaction de l'article définitionnel inchangé à l'article L 1121-1 CSP qui vise les recherches « organisées et *pratiquées* » sur l'être humain : le point de savoir si un questionnaire administré à des malades dans le cadre d'une recherche est un (acte) « pratiqué » aura fait l'objet de débats très nourris dans le processus d'élaboration des textes d'application de la loi.

santé publique et dont le promoteur ou le ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou qui commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche». Pour ces recherches, et dans certaines conditions, les caisses d'assurance maladie prendront en charge le coût des produits faisant l'objet de la recherche, fournis gratuitement aux personnes-sujets. Cette disposition vise à faciliter la recherche académique et à régler la question de la prise en charge des produits à l'essai dans ce cadre, les caisses d'assurance maladie, en l'absence de texte, refusant à bon droit de prendre en charge le coût de traitements prescrits dans un cadre de recherche (et non pas, formellement, de soins) quand bien même ce traitement ou un autre comparable en termes de coût aurait été fourni, de toute façon, dans le cadre des soins¹⁴.

Collections biologiques et recherches génétiques

Les collections biologiques, lorsqu'elles sont constituées dans le cadre de recherches font leur entrée dans le cadre juridique des recherches biomédicales (L1243-3). Sans entrer dans le détail du régime des collections biologiques, on peut noter que la catégorie de recherche (interventionnelle, non interventionnelle) dans laquelle ou à l'occasion de laquelle les activités de constitution ou d'utilisation sont exercées, détermine maintenant les conditions d'autorisation, d'information préalable, de consentement, etc. Il s'ensuit une simplification des procédures et une diminution du nombre de «guichets» auxquels ces collections doivent être déclarées.

14. La distinction entre soins et recherche, pierre angulaire du cadre éthique et juridique de la recherche sur l'être humain, a trouvé là une application inattendue par le législateur, à l'origine de contentieux entre établissements et assurance maladie, en particulier en cancérologie et notamment sur le financement des essais précoces proposés aux patients comme alternative à des traitements lorsqu'on a de bonnes raisons de penser que ces essais offrent une meilleure chance thérapeutique que les traitements disponibles.

Le régime des collections biologiques était, jusqu'à présent, entièrement pris en charge par les textes issus des lois de 1994 dites « de bioéthique ». L'incursion de la loi sur l'expérimentation humaine, la loi de 1988, dans le champ des lois de 1994 rappelle la liaison historique entre normes des secteurs des sciences de la vie. C'est seulement l'urgence réglementaire et le calendrier politique qui avaient conduit à dissocier les lois de 1988 et de 1994 qui procèdent d'une élaboration doctrinale homogène et couvrant l'ensemble, formulée dès 1988 par le Conseil d'État¹⁵.

La recherche génétique, autre sujet essentiel des lois de 1994, est également affectée par la loi Jardé : par l'article L1131-1 CSP, les recherches génétiques à partir de prélèvements pratiqués à d'autres fins deviennent possibles avec information préalable (sauf impossibilité de retrouver la personne) et sans recueil du consentement (la personne incluse doit seulement ne pas s'y être opposée).

***Commission nationale des recherches
impliquant la personne humaine (CNRIPH)***

Placée sous l'autorité du ministre de la Santé (L 1123-1-1), une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) est instituée, chargée « de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes » ; elle est « consultée » sur « les projets de loi ou de décret concernant les recherches impliquant la personne humaine », agissant « en concertation avec les comités de protection des personnes ». Surtout, la CNRIPH a la charge de mettre en œuvre une nouvelle procédure d'allocation des dossiers de demande d'avis aux CPP : alors que les expérimentateurs pouvaient, dans une certaine mesure, choisir leur CPP dont la compétence était géographique, la CNRIPH

15. Conseil d'État, *Science de la vie : de l'éthique au droit* (« Rapport Braibant »), Documentation française, 1988. Voir P. Amiel, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Belles lettres, 2011, p. 177 sq.

désignera par tirage au sort le CPP auquel le promoteur aura à soumettre son projet (L1123-6). Avant même son application, cette procédure de tirage au sort est au cœur de vifs débats entre les tenants d'une répartition randomisée qui neutralise les effets de proximité et ceux qui font valoir les obstacles pratiques (le CPP de Montpellier désirant entendre l'investigateur d'un essai piloté depuis Strasbourg...) ou l'inégale expertise des CPP.

***Inclusion possible de nouvelles catégories
de personnes dans des recherches***

Les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale peuvent désormais être sollicitées pour participer à une recherche biomédicale (L1121-8-1). Cette possibilité est de droit pour des recherches non interventionnelles ; elle relève d'une dérogation accordée par le CPP pour des recherches interventionnelles.

La mesure d'interdiction de l'ancien texte remonte au texte de 1988 ; elle avait été conçue comme un garde-fou contre la possible exploitation, par les expérimentateurs, des plus pauvres – pour lesquels, comme cela peut se produire aux États-Unis, la participation aurait pu être déterminée par la perspective d'accéder au système de soins. La nouvelle disposition doit se comprendre non pas seulement comme une disposition de santé publique (pouvoir étudier sur des populations non affiliées, pauvres ou précaires, notamment, qui peuvent présenter des pathologies ou des sensibilités spécifiques – à la tuberculose, par exemple), mais aussi comme un point de basculement : la reconnaissance que les critères sociaux (qui se cachent derrière cette situation juridique particulière) ne doivent pas conduire à *priver* les personnes de la possibilité de participer à des recherches. La dernière catégorie des personnes non sollicitables absolument disparaît avec cette mesure. En levant cette interdiction, le législateur paraît admettre *ipso facto* que, à côté des raisons de ne pas participer qui doivent être protégées absolument – c'est le sens de l'exigence du consentement –, il y a,

pour les personnes, des raisons de participer auxquelles aucune interdiction de les solliciter ne doit faire obstacle.

2] L'apport de la loi à la reconnaissance d'un droit de participer aux essais

Ce point de basculement est dans la logique d'un texte qui, en ne s'adressant plus seulement aux «personnes se prêtant à la recherche», mais génériquement à «la personne humaine» impliquée dans les recherches, s'inscrit aujourd'hui explicitement dans le champ des droits humains fondamentaux. Il faut ici replacer ce basculement dans le contexte de l'évolution du rapport social aux essais et expérimentations sur l'être humain, mouvement mondial (section 2.1), avant de détailler comment la loi Jardé contribue à la reconnaissance d'un droit de participer aux essais (section 2.2).

2.1] L'évolution en marche du rapport aux essais

Dans la vieille tradition de l'hôpital-hospice, les pauvres étaient soignés gratuitement, mais prêtaient, dans un système de contrepartie silencieuse, leur corps à l'enseignement et, le cas échéant, à l'expérimentation. Dans ce contexte, l'idée d'un «droit à l'essai» s'entendait d'un droit réclamé par les expérimentateurs de pouvoir expérimenter sur l'être humain en vertu d'un devoir de participer aux essais biomédicaux qui s'imposerait aux malades et particulièrement aux indigents¹⁶. Des signaux forts indiquent que cette idée est en passe de devoir s'entendre désormais du droit des malades qui revendiquent de pouvoir participer aux essais cliniques les concernant sans dépendre du bon vouloir des investigateurs¹⁷. Cette revendica-

16. Grégoire Chamayou, *Les Corps vils: expérimenter sur les êtres humains aux XVIII^e et XIX^e siècles*, La Découverte, 2008, p. 127 et sq.

17. On a donné, dans différentes publications, un état de ces revendications : P. Amiel, *Des cobayes et des hommes*, op. cit., p. 8 sq. ; P. Amiel & J.-C. Soria, «Cancer: un "malade en colère"», *Libération*, 8 juin 2010. Le procès intenté à la FDA (Federal Drug Administration) par l'association Abigail Alliance – du nom d'une jeune malade à qui l'accès à une molécule

tion va de pair avec une évolution sensible de la perception des risques de l'expérimentation humaine.

Une revendication des malades

La situation présente est, en effet, qu'un malade éligible médicalement à un protocole de recherche ouvert au recrutement ne peut se trouver inclus dans l'essai qu'à la condition que l'investigateur le lui propose. Ainsi, le malade est autonome dès qu'il s'agit de refuser ou de se retirer, mais rien n'est prévu pour lui permettre d'intégrer un essai si on ne le lui a pas proposé d'abord. Dans les pathologies où, faute de traitement décisif, l'accès aux essais est compris comme une chance (ce fut le cas dans le VIH-sida jusqu'à l'apparition des trithérapies; c'est encore le cas dans de nombreux types de cancer), les malades réclament non pas seulement d'être protégés contre des essais qui seraient dangereux sans nécessité, inutiles ou mal contrôlés, mais encore d'être garantis de pouvoir accéder, s'ils le souhaitent, aux essais cliniques qui les concernent. Ces revendications nouvelles prennent à contre-pied une réglementation conçue essentiellement contre le risque d'atteinte à la liberté des personnes, contre les dérives totalitaires éventuelles

à l'essai avait été refusé et qui mourut des suites de son cancer – a permis de confronter un ensemble à peu près complet d'arguments et de positions sur la question de la liberté d'accéder aux nouvelles molécules et sur les exigences de santé publique, qui, selon l'administration, s'y opposaient. Pour un exposé de l'espèce et de ses enjeux : N.J. Plionis, «Right to Access Experimental Drugs: Why the FDA Should Not Deprive the Terminally Ill of a Chance to Live, The», *Wm. & Mary Bill Rts. J.*, 16, 2007, p. 901 (favorable à la thèse de l'association); E. Weeks Leonard, «Right to experimental treatment: FDA new drug approval, constitutional rights, and the public's health», *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 37(2), 2009, p. 269-279 (favorable à la thèse de la FDA). Pour une synthèse juridique (très critique) de la décision finale qui fut favorable à la FDA: «Constitutional law—substantive due process—en banc D.C. Circuit rejects fundamental right to experimental medications.—Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007) (en banc), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008)», *Harvard Law Review*, 121(6), avril 2008, p. 1685-1692.

de l'expérimentation humaine (les expériences nazies) – danger qui s'est éloigné, recouvert par d'autres risques qui émergent à mesure que la technologie des essais progresse et que le rapport social aux essais se modifie.

Une évolution de la perception des risques

La participation aux essais n'a pas de caractère obligatoire – c'est le fondement de l'encadrement normatif des recherches biomédicales depuis le début du XX^e siècle – et seuls des volontaires informés peuvent être admis, en principe, par les expérimentateurs dans leurs essais. Le jugement du procès des médecins à Nuremberg, en 1947, a consacré ce principe. En pratique, pourtant, les comportements expérimentaux longtemps après Nuremberg ont été loin de remplir les critères du « code de Nuremberg ». Après la déclaration d'Helsinki de 1964, le grand texte déontologique sur l'expérimentation humaine, établi par l'Association médicale mondiale¹⁸, Beecher aux États-Unis (en 1966)¹⁹ et Pappworth au Royaume-Uni²⁰, sont encore amenés à lancer l'alerte sur les pratiques d'expérimentation inéthiques qui ont cours de manière publique. En 1972, le scandale de Willowbrook²¹ était révélé par le *New York Times*, puis celui de Tuskegee²², conduisant à l'adoption du *National Research*

18. Association médicale mondiale, « Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains (1964-2013) », versions 1964 à 2008 in P. Amiel, « Déclarations d'Helsinki », appendice électronique de *Des cobayes et des hommes*, op. cit., <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf>.

19. H.K. Beecher, « Ethics and clinical research », *The New England Journal of Medicine*, 274(24), 16 juin 1966, p. 1354-1360.

20. M.H. Pappworth, *Human Guinea Pigs: Experimentation on Man*, Routledge & Kegan Paul, 1967.

21. Willowbrook est le nom d'un établissement pour handicapés mentaux, dans la banlieue de New York, qui fut le site d'expérimentations sur l'hépatite, incluant la contamination expérimentale de jeunes handicapés.

22. Tuskegee est le nom d'une petite ville d'Alabama, qui fut le site d'une étude de suivi de cohorte sur la syphilis chez les Noirs américains, qui

Act américain de 1974, texte déterminant pour le mouvement normatif international en matière d'expérimentation humaine²³. Ce n'est guère qu'à la fin des années 1970 que les pratiques d'expérimentation commencèrent à s'améliorer véritablement, après que les éditeurs de journaux médicaux eurent décidé de prendre au sérieux une disposition de la révision de 1975 de la déclaration Helsinki, qui prescrivait que les études sur l'être humain non conformes à ce texte ne devraient plus être acceptées pour publication. *Publish or perish...*

La configuration clé visée par le procès et le «code» de Nuremberg était celle d'une personne – peu importe qu'elle fût malade ou pas — forcée de se prêter à des expérimentations létales ou dangereuses, douloureuses pour le sujet et inutiles pour la société parce que scientifiquement mal conçues et mal conduites. Le «modèle de Nuremberg» est celui de la protection de victimes potentielles contre des bourreaux éventuels. Et celui de la protection de la société contre des déviances qui, si on les tolère, conduisent, comme l'exemple allemand le montrait, à un effondrement moral de la médecine. L'acteur essentiel de la protection, c'est l'expérimentateur sur lequel pèsent des devoirs et des interdictions : le modèle est déontologique. Signalant la réappropriation par les médecins de la question de l'expérimentation, la déclaration d'Helsinki de 1964 fait une différence entre les volontaires sains – qui n'ont aucune raison médicale de se prêter à des gestes médicaux d'expérimentation –, et les malades pour lesquels l'expérimentation médicale est

durait depuis 1932 et qui avait conduit à priver de soins les malades alors que des traitements efficaces étaient apparus dès les années 1940.

23. On cite des exemples nord-américains ; il n'y a sans doute pas eu moins d'essais contestables dans les pays européens expérimentateurs, mais c'est des États-Unis – démocratie de la transparence oblige – que vient l'essentiel de la documentation disponible. Christian Bonah a entrepris d'enquêter sur la situation française (pour la période 1900-1940) : *L'Expérimentation humaine : discours et pratiques en France, 1900-1940*, Belles lettres, 2007.

censée s'intégrer plus ou moins dans le projet thérapeutique. Les malades, comprend-on, ont une sorte d'intérêt à participer et ils sont déjà sous la protection de leur médecin au titre des obligations déontologiques (et juridiques) qui organisent la relation médicale. Cette vision – qui marque un certain recul par rapport au «code de Nuremberg» – conduisait à sous-protéger les malades par rapport aux volontaires sains qui étaient – souvenir des expérimentations nazies aidant – l'objet de toutes les précautions réglementaires; elle est au cœur de la distinction bancale entre recherche thérapeutique et non thérapeutique («avec bénéfice individuel direct» ou «sans bénéfice individuel direct», selon la formulation de la loi française à partir de 1990), abandonnée par la révision de la déclaration d'Helsinki, en 2000 à Édimbourg. Comme la directive «médicaments» de 2001 qui lui emboîte le pas, la révision de 2000, recentre la protection des sujets sur le risque de ne pas avoir bien identifié leur participation à une recherche lorsqu'elle est combinée avec des soins. On a pu dire que cette révision d'Helsinki et la directive de 2001 accomplissaient une évolution qui, intégrant et dépassant la modernité du «code de Nuremberg», laissait enfin ce texte essentiel appartenir vraiment à l'histoire passée de la réglementation des recherches sur l'être humain²⁴.

Dans tous les cas, pourtant, le régime normatif de la recherche sur l'être humain ne change pas de base: le principe de la protection est déontologique; il est fondé sur les devoirs et obligations des expérimentateurs vis-à-vis de la société, de la «dignité de la science²⁵», et des sujets d'expérimentation. Des sujets dont la marge de manœuvre inchangée depuis 1947

24. P. Amiel & F. Vialla, «La vérité perdue du “code de Nuremberg” : réception et déformations du “code de Nuremberg” en France», *Revue de droit sanitaire et social*, 4, 2009, p. 673-687.

25. L'idée et l'expression sont utilisées par le Comité national d'éthique dans un avis CCNE relatif aux recherches sur l'embryon (CCNE, Avis n° 8 relatif aux recherches et utilisation des embryons, 1986).

consiste exclusivement à accepter ou à refuser de participer (ou de continuer à participer) à la recherche qu'on a pensé à leur proposer. Parallèlement, en France, sous l'effet de la loi de 2002 sur les droits des malades (la loi « Kouchner »²⁶) qui a beaucoup puisé dans les notions forgées pour régler les relations expérimentateur-sujet (la valorisation du consentement, particulièrement), la marge de manœuvre des malades dans la relation avec le système de soins et leur responsabilité (par leurs représentants) dans la marche de ce système se sont affirmées de manière extraordinaire, signant le crépuscule d'un certain paternalisme *médical* – mais aussi *juridique* en matière de santé.

C'est au croisement de la revendication des patients d'accéder à de nouvelles molécules par le moyen d'une participation aux essais, d'une part, et de l'évolution réglementaire en santé, de l'autre, que se pose aujourd'hui la question du passage d'un encadrement de la recherche sur l'être humain fondé sur les devoirs des expérimentateurs à un encadrement fondé sur les droits des malades. D'une logique de protection contre la participation à des recherches vues comme potentiellement abusives, il s'agit de passer à une logique de protection des droits de participer (et de ne pas participer) à des recherches vues comme une ressource du système de santé et/ou comme une occasion de contribuer au progrès médical. C'est dans cette évolution – probablement inéluctable – que s'inscrit la réflexion sur le « droit à l'essai », c'est-à-dire sur le droit de participer aux essais et expérimentations tels qu'ils sont sécurisés par les normes techniques contemporaines et sous réserve, cela va de soi, d'être médicalement éligible et que l'essai soit ouvert à l'inclusion.

Sans aller explicitement aussi loin, la loi Jardé ménage d'intéressantes ouvertures en ce sens, qui pourraient être mobilisées par les malades revendiquant de participer à des essais.

26. Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

2.2] La contribution de la loi Jardé à la reconnaissance d'un droit de participer aux essais

La première mouture de la proposition de loi d'Olivier Jardé affirmait, dans son article premier, que la recherche biomédicale est une « priorité nationale²⁷ ». L'affirmation d'une telle priorité tranchait avec la conception traditionnelle de l'encadrement normatif comme *rempart* contre les essais. La reconnaissance d'un droit de participer aux essais n'aurait été qu'un pendant naturel de cette priorité, un « droit de contribuer » dont on voit mal au nom de quoi quiconque aurait pu être exclu – sinon pour sa propre sécurité. Cette assertion a disparu du texte définitif. Les débats ont mis en avant le risque que la participation à la recherche puisse être présentée comme un devoir *contraignant* les sujets, et les malades-sujets tout particulièrement. Mais la loi « Jardé » a offert par ailleurs une double ouverture : la consécration d'un modèle plus pragmatique que dogmatique de la protection des personnes, et l'ancrage explicite de la régulation des essais et expérimentations sur l'être humain dans le champ des droits fondamentaux.

Une approche pragmatique plutôt que dogmatique de la protection

Une première ouverture est la consécration d'un modèle pragmatique de protection des personnes, dont le principe signe l'évolution vers une conception moins crispée sur le dogme d'une protection absolue, inconditionnelle, contre un risque politique qui s'est éloigné (le risque totalitaire). Si la protection des personnes ne diminue pas avec la loi « Jardé », elle s'adapte au niveau de danger réel que fait courir l'expérimentation aux sujets. Un risque qui s'est extraordinairement complexifié, mais que la réaction réglementaire aux accidents de parcours (les « *horror stories* » de la recherche) et l'harmonisation internationale²⁸ ont,

27. Proposition de loi de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne, n° 1372, Assemblée nationale, 6 janvier 2009.

28. Dans le cadre, notamment, de l'International Conference on

depuis les années 1970, contribué à contrôler de manière extrêmement efficace. De ce point de vue, en tout état de cause, il n'y a pas de différence entre une participation *demandée par la personne* et une participation *sollicitée par l'expérimentateur*. Simplement, la demande de participer à une expérience est insensée pour la loi qui présuppose que la recherche est une activité virtuellement abusive et attentatoire aux personnes ; en revanche, elle est envisageable, pensable comme un acte raisonnable, sensé, pour la loi qui, comme la loi Jardé, présuppose que la recherche est seulement une activité qui comporte des risques – dont les niveaux de gravité sont différenciés et les réponses au danger graduées. Cette approche pragmatique de la loi de 2012 vise le risque réel pour les personnes plutôt que l'atteinte à des principes absolus (impliquant le consentement forcément recueilli par écrit dans toutes les situations ; la double autorisation du CPP et de l'autorité compétente quelle que soit la recherche). Elle dessine l'espace d'expression d'un participant-sujet possiblement plus raisonnable et autonome que celui, tout corseté par des principes et des obligations qui le dépassent, de la loi de 1988. Un participant qui tendrait à se rapprocher du malade-usager de la loi de 2002. C'est une avancée.

Mais c'est surtout sur le terrain des droits fondamentaux que les avancées ménagées par la loi paraissent les plus significatives.

La participation aux essais au prisme des droits fondamentaux

Non seulement la loi Jardé a-t-elle pris pour titre «loi relative aux recherches impliquant *la personne humaine*», mais une disposition terminologique générale a substitué toutes les occurrences de «recherche(s) biomédicale(s)» par «recherche(s)

Harmonisation (ICH) qui, depuis 1990, prépare la réglementation technique en matière de recherche clinique, commune à l'Union européenne, aux États-Unis et au Japon (ich.org).

impliquant la personne humaine²⁹ ». Ce choix ne relève pas d'une coquetterie terminologique ; il reprend une expression forte utilisée par le code pénal. Dans le code pénal, les « atteintes à la *personne humaine* » sont, avec les « crimes contre l'humanité et l'espèce humaine », une catégorie des « crimes et délits contre les personnes ». Ces atteintes à la personne humaine sont les « atteintes à la vie de la personne » et « à l'intégrité physique ou psychique de la personne » ; elles intègrent des dispositions spéciales sanctionnant l'expérimentation illicite (art. 223-8 et 223-9 CP) au titre de la mise en danger d'autrui³⁰ ; une sous-section du livre IV bis du code pénal porte, par ailleurs, sur les « atteintes à la *personne humaine* perpétrées lors d'un conflit armé ».

Comme personne humaine, la personne-sujet dans la recherche est titulaire de droits (à la liberté, à la dignité, au respect de son intégrité, etc.) dont elle est créditrice en vertu non pas seulement de sa personnalité juridique, mais encore de son appartenance au genre humain, de son humanité. La « personne humaine » n'est pas seulement « la personne qui se prête à la recherche », l'acteur plus ou moins neutre envisagé sous l'angle de son seul rôle dans le dispositif expérimental. C'est le titulaire de

29. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, article 1 : « X. - Dans l'ensemble des autres dispositions législatives, les mots : “recherche biomédicale” sont remplacés par les mots : “recherche impliquant la personne humaine” ».

30. Le code pénal hiérarchise les crimes et délits contre les personnes (livre II) – opposés aux crimes et délits contre les biens (livre III), d'une part, et contre la Nation, l'État et la paix publique (livre IV), d'autre part) – en « crimes contre l'humanité et contre l'espèce humaine » (titre premier) et en « atteintes à la personne humaine » (titre II). Eugénisme et clonage relèvent des crimes contre l'espèce humaine ; ils sont traités dans le titre premier. C'est dans le titre II qu'une section est consacrée aux atteintes commises dans « l'expérimentation sur la personne humaine » (section 4, art. 223-8 et 223-9), en l'espèce, le défaut de consentement. Les autres dispositions pénales pour inobservation des dispositions de la loi sur l'expérimentation humaine ne sont pas inscrites dans le code pénal, mais dans le code de la santé publique à leur place dans le chapitre « Dispositions pénales » du texte (articles L 1226-1 à 1126-11).

droits *constitutifs* et de la personne et de l'être humain³¹. C'est la raison pour laquelle la simple absence d'affiliation à la sécurité sociale ne peut pas, comme on l'a relevé plus haut, faire obstacle, en elle-même, à la participation.

Les droits fondamentaux sont opposables par l'État à des tiers, mais ils le sont également à l'État par les personnes; la justiciabilité de ces droits (la possibilité d'en réclamer l'application au juge) prend d'ailleurs aujourd'hui une certaine ampleur, y compris en matière de santé³². Or, si la participation aux recherches biomédicales licites est une activité licite, et si le *droit de ne pas participer* est un droit fondamental, on ne voit pas comment le *droit de participer* ne serait pas lui aussi un droit fondamental.

En pratique, à la question de savoir si un malade du cancer, éligible à un essai – précoce, en particulier – ouvert au recrutement, mais qu'on ne lui aurait pas proposé (parce qu'il est réalisé dans un autre centre, par exemple), doit pouvoir être inclus s'il le souhaite, tout le monde s'accorde pour répondre positivement. Que la participation des malades aux essais soit comprise, d'un point de vue éthique, comme une sorte de droit ne fait guère débat – et d'autant moins que les plans de santé publique en cancérologie insistent continûment, depuis le premier Plan cancer, sur l'objectif d'une participation plus importante des malades aux essais cliniques. Pour faire progresser la science. Mais aussi parce que l'essai est une forme de prise en charge médicale qui, en l'absence de traitement alternatif, peut constituer un « bon risque » et donc un bon choix possible pour le malade. L'INCa, sur le modèle des registres

31. Xavier Bioy a détaillé la complexité de cette articulation entre personne et être humain dans la notion de « personne humaine » : *Le Concept de personne humaine en droit public. Recherche sur le sujet des droits fondamentaux*, Dalloz-Sirey, 2003, p. 415.

32. T. Gründler, « Le droit à la protection de la santé », *La Revue des Droits de l'Homme*, Dossier thématique : La justiciabilité des droits sociaux, par Diane Roman (dir.), juin 2012, p. 210-226.

d'essais dans le VIH-sida³³, publie ainsi des listes d'essais sur le cancer «ouverts à l'inclusion» en France³⁴. Des établissements de cancérologie comme Gustave-Roussy publient de même, sur leur site internet, la liste de leurs essais en cours. La réticence, en revanche, reste assez forte sur l'inscription dans le droit positif, dans le code de la santé publique, de ce droit³⁵. Au fond, le droit de participer aux essais cliniques ouverts à l'inclusion et auxquels on est éligible médicalement est aujourd'hui admis, pour autant qu'il n'oblige aucun de ceux qui sont appelés à le mettre en œuvre (médecins, établissements, administration).

Les réflexions et travaux actuels sur l'égalité d'accès des malades aux essais précoces en cancérologie renvoient à la question de l'effectivité du droit des personnes de participer aux essais en général. Ils visent, en somme, à l'avancée des droits des citoyens – malades ou non – usagers du système de santé. C'est-à-dire au développement de la «citoyenneté sanitaire» sans laquelle la démocratie sanitaire n'est qu'un mot vide.

33. Dès le début de l'épidémie de VIH-sida, les associations avaient pris la mesure de l'inégalité d'accès aux protocoles entre ceux qui avaient les réseaux – et les moyens – et ceux qui ne les avaient pas; elles ont publié les premiers répertoires d'essais dès 1992 pour que, au moins, l'information sur les protocoles soit disponible pour tous. S. Le Coz, « Le répertoire des essais thérapeutiques en France », dans *Actes du colloque «Recherches thérapeutiques VIH-sida: enjeux éthiques»*, Arcat-sida, 2001, p. 56-59.

34. Voir le Registre des essais cliniques de l'INCa : e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/.

35. Un débat sur «Accès et droits des patients à la recherche clinique», organisé dans le cadre des Rencontres de la cancérologie française 2011, donne assez bien la tonalité de ces réticences : dailymotion.com/video/xtwbz5_05sp1-question-kewego_tech&start=515.

Table des matières

Présentation (page 9)

Valérie Gateau, François Doz, Philippe Amiel

PAYSAGE SCIENTIFIQUE ET INSTITUTIONNEL

CHAPITRE 1 (page 15)

Angelo Paci **Médecine personnalisée en oncologie
et essais précoces**

- 1] La médecine personnalisée en oncologie
- 2] Les thérapies moléculaires ciblées
- 3] La révolution des biomarqueurs
- 4] Enjeux médico-économiques
- 5] L'accès aux médicaments innovants et aux tests de biologie moléculaire
- 6] Conclusion

CHAPITRE 2 (page 31)

Béatrice Bussière, Antoine Hommais,
Guy-Robert Auleley **Initiatives et actions de soutien de l'Institut
national du cancer aux essais cliniques précoces**

- 1] Soutien aux investigateurs d'essais cliniques précoces :
labellisation des centres académiques d'essais cliniques
de phase précoce
- 2] Accès aux molécules innovantes auprès des firmes installées
aux États-Unis à travers la collaboration entre l'INCa et le NCI

3] Accès aux molécules innovantes auprès des firmes pharmaceutiques en France : collaboration INC-laboratoires pharmaceutiques

4] Conclusion

Addendum

QUESTIONS DE MÉTHODE

Chapitre 3 (page 49)

Jean-Claude K. Dupont, François Doz **La notion de personne dans la « médecine personnalisée »**

1] De la « personnalisation » à la « précision » : contexte épistémologique d'un changement de vocable

2] Ciblage et individualisation des soins : quelles conséquences pour une distinction philosophique salutaire ?

3] Conclusion

Chapitre 4 (page 73)

Edwige Rude-Antoine **Apports de l'interdisciplinarité**

1] La juxtaposition des disciplines

2] Une discipline nourrie par des facteurs externes issus d'autres disciplines

3] L'intégration entre champs disciplinaires

CONTRIBUTIONS AU DÉBAT

Chapitre 5 (page 83)

Sylvain Besle **Les réseaux d'appariements dans les essais précoces en cancérologie**

1] Inclure les patients dans les essais précoces

1.1] Le choix des patients

1.2] L'inclusion comme appariement

2] Un marché des essais précoces inexistant

- 2.1] Le choix des essais précoces
- 2.2] Des essais singuliers
- 2.3] Des appariements sans marché
- 2.4] L'accès aux essais en dehors du marché
- 3] Un réseau d'appariements
 - 3.1] Un réseau de médecins
 - 3.2] Caractéristiques structurelles
 - 3.3] L'influence des patients sur le réseau d'adressage
- 4] Conclusion

Chapitre 6 (page 109)

Valérie Gateau **Inégalités et injustices dans l'accès aux essais précoces en cancérologie : qui est le *gatekeeper* ?**

- 1] Recherche et soin : protection vs accès
- 2] Entre justice comme protection et justice comme accès : le cas des essais précoces en cancérologie
- 3] Modèles de la justice dans la recherche
- 4] Inégalités, injustices et *gatekeeping*

Chapitre 7 (page 129)

Roberto Merrill **Essais précoces en cancérologie : pas de paternalisme, mais moins de justice ?**

- 1] L'éthique des essais précoces : trois questions
- 2] Un argument paternalisme contre les essais précoces
- 3] Deux objections
 - 3.1] Objection du mauvais jugement
 - 3.2] Objection des libertés fondamentales
- 4] Pas de paternalisme mais moins de justice ?
- 5] Conclusion

Chapitre 8 (page 143)

Anne Fagot-Largeault **Les essais précoces
et la distinction soins/recherche**

Chapitre 9 (page 165)

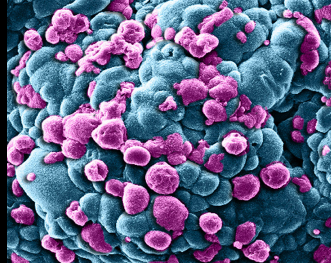
Philippe Amiel **Essais précoces et droit des personnes à
la recherche : l'apport de la loi Jardé**

- 1] La loi Jardé : principales dispositions
 - 1.1] Une nouvelle catégorisation des recherches fondée sur le niveau de risque
 - 1.2] Autres dispositions
- 2] L'apport de la loi à la reconnaissance d'un droit de participer aux essais
 - 2.1] L'évolution en marche du rapport aux essais
 - 2.2] La contribution de la loi Jardé à la reconnaissance d'un droit de participer aux essais

Collection

Épistémologie de la médecine et du soin

dirigée par Mohamed El Khébir & Gérard Lambert



Les essais précoces sont les tests de première administration d'une molécule chez l'être humain. En cancérologie, les essais précoces modernes sont « ciblés » : identifiées comme candidates crédibles par des techniques bio-informatiques, les molécules à l'essai visent des cibles protéiques anormales caractéristiques de tel type moléculaire de tumeur. L'imagerie fonctionnelle permet d'observer si elles atteignent leur cible, si la tumeur diminue. Les essais précoces ciblés sont au cœur de la médecine « personnalisée », c'est-à-dire des nouvelles stratégies de traitement sur mesure selon le profil moléculaire de la tumeur d'un individu donné.

Les essais précoces sont une voie d'accès à l'innovation thérapeutique pour les malades et une option de la prise en charge médicale qui peut être proposée, dans certains cas, bien avant les situations d'impasse thérapeutique avec les traitements classiques.

En cela, ils posent une multitude de questions nouvelles qui interrogent bien au-delà des essais en cancérologie. Comment allouer les places de manière juste ? Faut-il repenser la distinction fondatrice entre soins et recherche, centrale pour l'éthique et pour la réglementation ? Avec quelles conséquences sur la pratique clinique ?

L'ouvrage, rédigé à l'issue d'un colloque au Collège de France par les spécialistes les plus en pointe sur ces questions – cancérologues, biologistes, philosophes, sociologues et juristes – apporte d'abord une clarification des notions en jeu : essais précoces, médecine « personnalisée », thérapeutiques « ciblées ». Les questions de justice que soulèvent ces essais sont ensuite exposées et discutées de manière particulièrement claire. Pour nourrir un débat que le progrès des techniques rend chaque jour plus urgent.



11,99 €