

# Recherche clinique Côté Patients

Dossier  
**Informer**  
les participants  
sur les résultats  
des essais

Qui sont  
et que font  
les promoteurs ?

Les différentes  
phases des  
essais cliniques

## Repenser le consentement

par le Pr Didier Sicard

## CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ DES MALADES

# Pourquoi il faut repenser le consentement

**Le consentement pour tout acte de soins ou de recherche est l'un des fondements de la relation médecin-malade. Si la légitimité du consentement est évidente, sa mise en œuvre est aujourd'hui pervertie par des considérations légales, conduisant à une forme d'inhumanité, a estimé le Pr Didier Sicard, à l'occasion d'un débat organisé par le Comité de patients. Pour lui, les conditions d'information des malades et d'expression de leur consentement doivent être aujourd'hui entièrement repensées. Verbatim.**

PAR LE PR DIDIER SICARD

« Depuis le drame de la seconde guerre mondiale et le code de Nuremberg en 1947, le consentement libre et éclairé d'un malade pour tout acte de soin est considéré comme le fondement de l'éthique de la relation médecin-malade et de la recherche médicale. Étrangement, on a fini par penser au fil du temps que ce fondement était efficace. Or, on s'aperçoit que le consentement libre et éclairé est devenu un document médico-légal où le légal l'emporte sur le médical. C'est désormais un document juridique constituant la preuve qu'un malade soumis à un acte de soin ou à une recherche a forcément compris et librement accepté l'un ou l'autre, sa signature en attestant. Par conséquent, le formulaire de consentement qui figure dans les dossiers médicaux des patients a fini par être une forme d'exonération de la responsabilité médicale plutôt qu'un document d'information permettant réellement à un patient de prendre une décision. De fait, il me semble qu'il faut reprendre le chantier à zéro. Il ne s'agit pas simplement d'appliquer un sparadrap visant à rendre ce document plus compréhensible et accessible. Il faut tout remettre à plat concernant le consentement.

Mon jugement est peut-être excessif, mais je suis effrayé de l'évolution, depuis une vingtaine d'années, qui a conduit à ce que la note d'information et le formulaire de consentement soient devenus semblables aux documents que l'on nous engage à signer pour louer une voiture ou télécharger un logiciel dans son smartphone ; des documents qu'en définitive personne ou presque ne lit véritablement et que l'on signe négligemment. La signature est devenue l'alpha et l'oméga du consentement dans le domaine médical.

### Rédiger avec les personnes malades

C'est donc un chantier qu'il faut rouvrir entièrement, à commencer par la question de la rédaction des documents d'information et de consentement. Ceux-ci ne peuvent pas être écrits uniquement par des professionnels de santé. En effet, ces derniers sont dans une situation d'asymétrie où l'intérêt de la recherche, l'intérêt même de la bienveillance apparaît évident. La bienveillance est l'un des quatre points cardinaux de l'éthique, avec le respect de l'autonomie, la non-malveillance et la justice. Mais que signifie être bienveillant ? Seule la personne malade est en situation de pouvoir dire que la médecine a été bienveillante pour elle. Le médecin ne peut dire « je suis bienveillant » ; ce serait une confiscation de l'altérité. Par conséquent, les personnes malades et les proches devraient être intégrés dès la conception du document d'information et de consentement, pas



quand il est finalisé et que les modifications ne peuvent intervenir qu'à la marge. En effet, la médecine a beaucoup de peine à se considérer comme un moi-même malade. Le médecin s'identifie au malade seulement en tant que professionnel qui veut la bienveillance pour celui-ci. Il ne parvient pas à s'identifier comme quelqu'un ignorant tout et remettant sa confiance dans les mains du médecin.

Un progrès majeur dans ce domaine a été apporté par le sida avec la constitution du groupe inter-associatif TRT-5 qui est intervenu, au début des années quatre-vingt-dix, comme représentant des personnes malades auprès des acteurs de la recherche. Ses membres n'étaient pas considérés comme des visiteurs, auxquels on demandait simplement leur avis. Il était attendu d'eux de la créativité, au sens dynamique du terme, afin de produire un document d'information et de consentement où l'humanité l'emportait sur l'intérêt de la recherche. Cela a remarquablement marché et cela continue toujours. Mais c'est un exemple encore trop isolé.

À titre personnel, je suis intervenu il y a quelque temps à l'hôpital psychiatrique Sainte-Anne à Paris. J'ai tenu aux psychiatres le discours suivant: il n'est pas possible que les documents d'information et de consentement destinés aux patients dépressifs, schizophrènes, autistes, paranoïaques etc., soient rédigés uniquement par des médecins non atteints de ces pathologies. Il faut que des patients dépressifs participent à la rédaction des documents destinés aux personnes dépressives, que des patients schizophrènes interviennent pour les documents concernant les personnes schizophrènes, etc. Un patient malade, même si sa conscience est partiellement altérée par un trouble psychiatrique, me semble pouvoir apporter une contribution extrêmement riche. À ma tristesse, les psychiatres ont estimé que c'était une démarche impossible à mettre en œuvre...

L'intervention des patients, au travers d'associations, devrait pourtant être sollicitée de façon systématique dès qu'un projet de consentement, quel que soit le contexte, émerge, lorsque la page est encore blanche. Toutes les formules d'intervention plus tardives sont vouées à l'échec. Dès lors qu'un texte déjà écrit est soumis à un groupe de personnes – et c'est vrai dans tous les domaines –, il en résulte des discussions sans fin qui conduisent à une forme de neutralisation permanente par chacun, aboutissant à des textes vides, exsangues, mornes, tristes et ennuyeux. Alors que les possibilités créatives humaines sont sans limite. Un groupe humain sollicité dans sa capacité d'intervention va toujours au-delà de tout ce que l'on peut imaginer; il possède une force qui dépasse toujours l'alliance des individualités. C'est cette capacité d'écoute mutuelle et de créativité qui devrait être mise au service de la rédaction des documents d'information et de consentement, et non pas uniquement dans la relecture conclusive de ceux-ci.

(Suite en page 4)



Le Pr Didier Sicard

Ancien chef de service de médecine interne à l'hôpital Cochin (Paris).

Ancien président du Comité consultatif national d'éthique (1999-2008).

Président de la mission présidentielle de réflexion sur la fin de vie en 2012.

## Deux situations concrètes

Même si la formule est un peu brutale, je considère que le consentement libre et éclairé a aujourd'hui disparu. J'en veux pour preuve deux exemples récents. En tant que médiateur de l'hôpital Cochin, j'ai été saisi de la protestation d'une femme qui considérait que les conditions dans lesquelles elle avait subi une IVG n'étaient pas dignes. À la suite de l'intervention, elle a demandé son dossier et découvert qu'elle avait signé, dans l'inquiétude légitime d'une femme qui se fait avorter, un document indiquant en substance « vous avez accepté une interruption volontaire de grossesse par voie médicale. Cette intervention n'est pas dénuée de risque. Si par hasard, elle ne marche pas, vous aurez accès à un avortement par aspiration chirurgicale ». Autrement dit, elle n'avait pas eu le choix entre un traitement médical et un traitement chirurgical, le second n'étant envisagé qu'en cas d'échec du premier. Il me semble que toute femme demandant un avortement devrait pouvoir être informée des intérêts et des inconvénients des deux types d'intervention et indiquer sa préférence. Dans le cas présent, le document signé par cette jeune femme ne peut être considéré comme un consentement libre et éclairé. Il s'agissait d'un blanc-seing à l'hôpital pour que cette femme ne proteste pas contre les éventuels incidents susceptibles de survenir et qui se sont effectivement produits.

Le deuxième exemple est très personnel. J'ai eu l'angoisse il y a quelques semaines de devoir faire opérer ma femme pour un quadruple pontage par un remarquable chirurgien dans un remarquable hôpital. La veille de l'intervention, le chirurgien est entré dans la chambre de mon épouse, où j'étais également présent, en lui demandant de signer un document de consentement. Il était notamment indiqué dans ce dernier la phrase suivante : « Vous êtes informé que les risques de décès liés à l'intervention ne sont pas négligeables ». Ma femme était sereine et elle a souri. Quel était son choix entre un risque certain de mourir d'un infarctus ou un risque plus faible – même si « non négligeable » – de mourir au cours l'intervention ? L'information contenue dans ce document de consentement avait-elle réellement du sens ? Je considère qu'elle n'en avait pas. Le problème est qu'il arrive un moment où le document légal finit par être une intrusion dans la bienveillance d'une façon très étrangement indifférente...

## Une forme de tragédie

Tout le débat autour du consentement tourne autour de la lutte entre le respect de l'autonomie – la personne doit savoir exactement ce qui peut lui arriver – et la bienveillance – la personne ne doit pas être inquiétée inutilement de ce qui peut effectivement lui arriver. À partir du moment où l'on est contraint de subir une intervention sans laquelle le risque de mourir est certain, est-il réellement nécessaire d'annoncer les risques de cette intervention ? À l'heure actuelle, entre autonomie et bienveillance, c'est l'autonomie qui l'emporte. La justice considère qu'une personne malade doit être informée de tout ce qui peut arriver et qu'à partir de là, la médecine est exonérée de toute responsabilité dans ce qui survient réellement. On assiste ainsi à une forme d'inhumanité croissante du consentement libre et éclairé, par son aspect légal et l'exigence d'une signature.

En définitive, on devrait supprimer le terme de consentement. Philosophiquement, il suppose de consentir, c'est-à-dire d'être rationnellement du côté de ce que la médecine considère comme bienveillant. Dès lors, tout refus de consentement apparaît comme une protestation agressive contre la médecine, que celle-ci ne comprend pas. Au fond, le consentement apparaît être de l'ordre de l'évidence et tout refus relève de la révolte et de l'incompréhension. J'y vois là une forme de tragédie de la médecine.

Le terme de consentement devrait ainsi être remplacé par celui de choix libre et éclairé. Lorsqu'il n'y a pas de choix, le consentement ne sert à rien, si ce n'est à affoler les personnes malades et leurs proches. Si la vérité dictée par la médecine est effectivement une absence de choix, la personne peut se révolter contre sa situation, mais au moins elle sait. Dans de telles circonstances, lui demander de signer un document de consentement m'apparaît au final un peu effrayant d'inhumanité.

### Permettre l'expression d'un véritable choix

Pour toutes ces raisons, le consentement n'est pas un document dont on se défait. C'est un document qui se construit, qui en même temps associe la recherche scientifique de haut niveau et le respect de la personne dans son identité, son angoisse et sa souffrance. Il ne s'agit pas de mettre des pages et des pages incompréhensibles, mais de proposer un texte accessible à partir duquel la personne peut exprimer très lucidement et concrètement son choix.

Pour que ce choix soit libre, il ne devrait y avoir aucune différence entre le fait de dire oui et celui de dire non. Pour que ce choix soit éclairé, il doit être symétrique en termes de bénéfices et de risques, d'avantages et d'inconvénients. Chacun peut avoir des choix par rapport à la durée et la qualité de sa vie. Par exemple, lorsque la guérison n'est plus envisageable, que l'inéluctable se prépare, la question qui se pose n'est pas uniquement de vivre quelques semaines ou mois de plus. Il est d'avoir, pour le temps qu'il reste, une vie acceptable. Certaines chimiothérapies dites palliatives – une expression qui m'a d'ailleurs toujours paru étrange car une chimiothérapie est efficace ou ne l'est pas – sont ainsi d'une violence qui rend plus douloureuse la fin de vie. Il y a des moments où il faut peut-être arrêter les traitements. Il n'est d'ailleurs pas si rare qu'alors la vie se prolonge. La question de la quantité et de la qualité de vie devrait ainsi faire l'objet d'une information permettant un choix non pas contraint, non pas fondé uniquement sur l'intérêt de la médecine, mais porté par l'intérêt de la personne elle-même et sa vision de sa vie.

En conclusion, il me semble donc qu'il est nécessaire de reprendre entièrement la question du consentement, qu'il faut repenser totalement la manière de concevoir et de réaliser des documents d'information et de consentement qui prennent en compte la spécificité de chaque situation. Il faut aussi admettre qu'il existe des situations où le consentement ne sert à rien, si ce n'est à inquiéter les personnes qui sont déjà dans une situation difficile. Enfin, le consentement doit être remplacé par la notion

de choix. En sachant qu'un malade est tout sauf autonome. L'idée qu'un malade puisse être autonome m'a toujours paru étrange. Le malade demande à la médecine, de façon asymétrique, ce qu'elle peut faire de mieux pour lui. Si différents traitements sont envisageables, il est alors légitime qu'il soit informé des bénéfices et des risques de chacun. Mais si aucune alternative n'est possible, à quoi sert de demander un consentement? Il y a quelque chose de déraisonnable à demander à un malade, au nom du respect de son autonomie, de répondre à une question à laquelle il ne peut pas répondre. Ainsi, non seulement le malade n'est pas autonome, mais il est en même temps prisonnier de la réponse à laquelle on le convie. ■ ”

## Ce que dit la loi

L'article L. 1122-1-1 du Code de la santé publique stipule qu'« Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 (1).

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. »

(1) Cet article définit les informations indispensables à communiquer à une personne sollicitée pour participer à un essai (objectif de la recherche, durée, bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles, alternatives médicales, etc.).

## RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

# Comment informer les participants ?

Depuis la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades, les participants à un essai clinique ont le droit, s'ils le souhaitent, d'être informés des résultats globaux de cet essai. Ce droit paraît tout à fait légitime et constitue une attente des malades. Pourtant, dans les faits, la restitution des résultats des essais aux participants est loin d'être fréquente. Sur un plan pratique, les difficultés sont en effet nombreuses. Explications.

PAR FRANCK FONTENAY (journaliste)

Participer à un essai clinique, c'est donner de son temps, de son énergie et prendre certains risques. Tout en permettant d'être soigné, cette participation permet de contribuer à une recherche visant à évaluer un nouveau traitement, une nouvelle technique ou un nouveau dispositif médical. C'est donc d'un véritable engagement dont font preuve les malades qui acceptent d'entrer dans un essai. Par conséquent, il apparaît tout à fait naturel qu'ils sachent au final à quoi a servi leur participation, en plus de l'effet pour eux-mêmes. C'est une obligation morale. Depuis 2002, c'est aussi une obligation légale introduite par la loi sur les droits des malades. Elle a en effet inscrit dans le Code de la santé publique que « À l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche »<sup>(1)</sup>. La loi ne précise pas toutefois les modalités de cette information, indiquant seulement qu'elles doivent être « précisées dans le document d'information » remis aux patients sollicités avant qu'ils ne donnent leur consentement de participation.

C'est malheureusement là où le bât blesse. Faute de directive précise, la plupart des promoteurs ne prévoient aucune disposition particulière pour informer les participants des résultats globaux de leurs essais, laissant cette mission à la discrétion des médecins investigateurs. En pratique, sauf à savoir que les résultats sont disponibles et à demander expressément à son oncologue d'en faire une synthèse orale à l'occasion d'une consultation, la plupart des personnes malades qui participent à un essai ne sont que très rarement informés des résultats finaux de la recherche à laquelle ils ont pourtant contribué...

## Des obstacles réels

Si personne ne remet en question le principe d'une information des participants sur les résultats des essais, il est vrai que les modalités pratiques de cette information se heurtent à plusieurs difficultés. La première est liée au temps de la recherche. Un essai clinique dure souvent plusieurs années et les participants ne sont pas tous inclus en même temps. Il peut même arriver que des personnes malades aient fini leur période de participation à un essai, alors que d'autres la commencent tout juste. Ainsi, entre le temps de l'inclusion de l'ensemble des participants, le temps de la réalisation proprement dite de l'essai, puis le temps de la vérification et de l'analyse des données, et enfin le temps de la rédaction du rapport final des résultats, il s'écoule... beaucoup de temps! De fait, les résultats sont souvent disponibles alors que les participants sont devenus d'anciens malades qui n'ont pas forcément envie de se remémorer cette période de leur vie, soit sont toujours malades et engagés dans d'autres préoccupations plus immédiates.

Ce temps long de la recherche constitue aussi une difficulté pratique pour les médecins investigateurs. Après plusieurs années, ils ne sont plus forcément

(1) Article L1122-1 du Code de la santé publique



en charge du suivi de la personne qu'ils ont inclus dans un essai. Ce suivi peut par ailleurs être très espacé quand, et c'est heureux, la rémission se prolonge et laisse augurer une vraie guérison pour la personne anciennement malade. Enfin, les médecins n'ont bien souvent qu'un temps limité à consacrer à chacun des patients qu'ils suivent. Imaginer qu'ils puissent consacrer une partie de ce temps à restituer des résultats n'est généralement pas imaginable pour la plupart d'entre eux, compte tenu de leur emploi de temps déjà bien souvent surchargé. De plus, il faudrait qu'ils aient une bonne connaissance des résultats de chacun des essais dont ils ont été investigateurs — dans certains grands centres, leur nombre peut atteindre plusieurs dizaines — afin d'être en mesure d'en faire une synthèse accessible et adaptée à chaque ancien participant.

### Les solutions possibles

Plusieurs modes d'informations sur les résultats peuvent être envisagés: 1) information orale individuelle par le médecin investigateur ou un autre professionnel de santé (autre médecin, infirmière, attaché de recherche clinique) lors d'une consultation; 2) information orale collective pour des groupes de participants lors de réunions dans les centres hospitaliers; 3) envoi d'un document d'information imprimé par courrier postal au domicile des participants; 4) accès (sécurisé ou pas) à un document d'information sur un site internet.

Les auteurs d'une étude évaluant deux modalités (accès par internet ou pas) de restitution des résultats (voir article pages suivantes) ont posé la question à d'anciennes participantes à un essai. L'information orale sur les résultats par le médecin investigateur ressort clairement comme étant le mode préféré des patients. Ceci pour deux raisons principales: tout d'abord, le fait que le médecin leur consacre un temps de consultation à leur présenter et expliquer les

résultats constitue une reconnaissance de leur engagement, tout en témoignant une forme de remerciement pour celui-ci; ensuite, la consultation individuelle permet de présenter les résultats d'une façon adaptée au patient et de lever les éventuelles incompréhensions ou incertitudes au cours d'une discussion. Ce serait donc la solution idéale. Mais pour les motifs déjà évoqués, la généralisation de consultations de restitution des résultats des essais apparaît difficile à envisager.

### Un accès sur internet

Comment organiser cette restitution? L'envoi d'un document imprimé par courrier n'est pas optimal. Il est en effet préférable d'obtenir un accord préalable des personnes concernées. À défaut, il semble que la mise à disposition d'une synthèse des résultats, écrite dans un langage accessible au plus grand nombre, sur un site internet soit la solution la plus pratique. Elle n'est bien entendu pas sans défaut; l'étude déjà citée montre que la mise à disposition d'une présentation des résultats d'un essai sur internet n'apporte qu'une amélioration modérée de l'information des anciens participants sur ces résultats. De plus, cela suppose que ceux-ci soient informés que cette synthèse est disponible. Mais dès lors qu'ils le sont — par leur équipe soignante, par courrier postal ou par email —, ceux-ci ont la liberté de la consulter (ou pas) au moment qui leur convient, de la télécharger et/ou de l'imprimer, pour ensuite en discuter éventuellement avec leurs proches ou leur médecin.

À l'heure actuelle, l'accès aux résultats des essais sur internet n'existe pas réellement pour les patients. Une rubrique « résultats » figure bien dans la présentation de chaque essai présenté dans le répertoire public des essais cliniques de médicaments de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Mais force est de constater que cette rubrique est rarement remplie. De surcroît, les informations proposées ne sont pas véritablement accessibles à qui n'est pas médecin. De son côté, le registre des essais cliniques de l'Institut national du cancer (INCa), qui présente l'ensemble des essais réalisés en cancérologie d'une manière adaptée pour les patients, ne comporte pas encore de rubrique « résultats ». ■

## RESTITUTION DES RÉSULTATS DES ESSAIS AUX PARTICIPANTS

## Les résultats surprenants d'une étude

À bien des égards, c'est une étude originale ! L'équipe qui l'a réalisée s'est en effet intéressée à la restitution des résultats des essais aux patients participants — une question intéressante mais sur laquelle peu de chercheurs se sont penchés jusqu'à présent —, en réalisant une étude comparative avec une méthodologie calquée sur celle des essais cliniques. Pour cela, l'équipe Cancers, Biomédecine & Société dirigée par le Dr Claire Julian-Reynier, médecin épidémiologiste, au sein du SESSTIM (Sciences économiques & sociales de la santé et traitement de l'information médicale, labellisé par l'Inserm, l'IRD et Aix-Marseille Université) à Marseille, a dans un premier temps sélectionné un essai clinique : l'essai PACS 04. Réalisé entre 2001 et 2004 par UNICANCER, la Fédération des Centres de lutte contre le cancer, cet essai concernait des femmes atteintes d'un cancer du sein. Il s'agissait d'un essai de phase III comparant dans un premier temps deux traitements, puis dans un second temps l'addition ou pas d'une thérapie ciblée par trastuzumab (Herceptin®) chez les femmes présentant la cible pour ce médicament (surexpression du récepteur HER2). L'équipe de l'Inserm a ensuite proposé à une partie des patientes de participer à une nouvelle étude sur la restitution des premiers résultats de l'essai. 115 ont accepté. Cette étude a été réalisée entre deux et cinq ans après que les participantes aient terminé leur traitement dans le cadre de l'essai PACS 04. Elles ont alors été réparties par tirage au sort entre deux groupes : dans le premier, aucune action particulière n'a été proposée aux anciennes participantes concernant la restitution des résultats de l'essai ; dans le second groupe, il a été proposé aux femmes d'accéder sur internet à une lettre d'information présentant les résultats de l'essai PACS 04. Pour

cela, elles disposaient d'un code d'accès à un site sur lequel elles pouvaient lire et télécharger le document d'information. Six mois plus tard, il a été demandé à l'ensemble des participantes de répondre à un questionnaire. Celui-ci visait globalement à savoir si elles avaient eu connaissance des résultats de l'essai et quel avait été leur degré de compréhension de ces résultats.

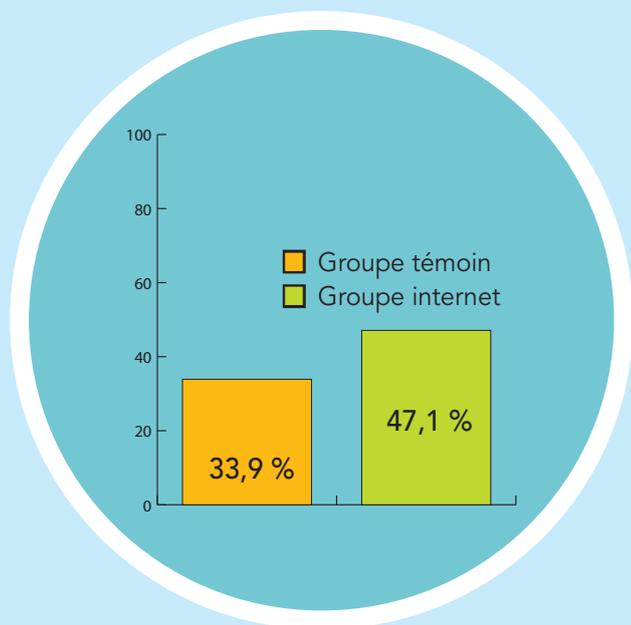
### Une amélioration modérée

Le questionnaire a dans un premier temps permis de cerner les attentes des participantes. Une grande majorité d'entre elles souhaitaient accéder aux résultats (voir tableau 1), essentiellement pour savoir si l'essai auquel elles avaient participé avait permis d'obtenir des résultats utiles. Cependant, ce souhait a été relativement peu suivi d'effet. Ainsi, parmi les femmes qui avaient accès au document d'information par internet, moins de la moitié a déclaré avoir fait la démarche d'aller le consulter et de s'informer sur les résultats. Ce n'est guère plus que les femmes auxquelles il n'avait pas été proposé l'accès au document et qui ont déclaré avoir pris connaissance des résultats par leurs propres moyens au cours de leur suivi (voir tableau 1).

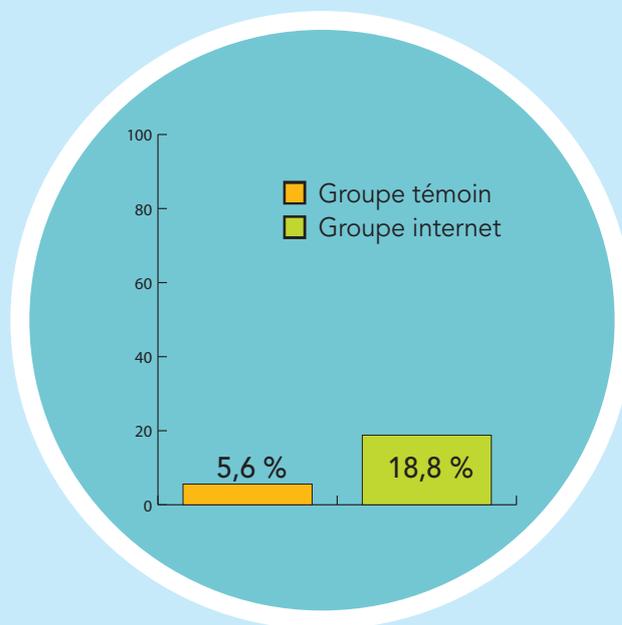
Le questionnaire adressé aux participantes de l'essai PACS 04 a également permis de mesurer leur degré de compréhension des résultats. Ceux-ci ont été négatifs (absence d'effet significatif de l'addition d'une thérapie ciblée par trastuzumab), mais peu de participantes l'ont compris comme tel. En effet, les réponses obtenues montrent que la compréhension des femmes qui ont été informées dans le cadre de leur suivi habituel est très faible : moins de 6 % d'entre elles ont compris de façon correcte la signification

Tableau 1 : Attentes des patientes interrogées concernant l'accès aux résultats des essais

% de participantes estimant que l'information sur les résultats devrait être :	Systématique	45,7 %
	Sur demande du patient	41,0 %
	Sur proposition du médecin	13,3 %
Attentes des participantes concernant l'information sur les résultats :	Mieux comprendre mon traitement	20,6 %
	Mieux comprendre les essais cliniques	9,3 %
	Savoir si cet essai a permis d'obtenir des résultats utiles	82,2 %



Graphique 1: % de patientes ayant eu accès aux résultats de l'essai



Graphique 2: % de patientes ayant compris les résultats de l'essai

des résultats de l'essai. Le taux de compréhension dans le groupe de participantes qui avait accès au document d'information est plus élevé, mais se situe néanmoins à un niveau relativement bas (19 %) (voir graphiques 1 et 2). Ces données montrent plusieurs éléments intéressants: d'une part, l'information des participants des essais sur les résultats de ceux-ci dans le cadre d'un suivi habituel est faible et conduit à une encore plus faible compréhension de ces résultats. D'autre part, même lorsqu'une action spécifique d'information par internet est mise en œuvre, seule une minorité des participants fait la démarche d'accéder à cette information. Enfin, l'accès à l'information par le biais d'un document écrit ne garantit pas une bonne compréhension de celle-ci. En d'autres termes, la proposition d'accès aux résultats par internet apporte au final une amélioration modérée.

### Au-delà de l'attente exprimée

Pour essayer de comprendre cette situation paradoxale – expression d'un fort intérêt pour accéder aux résultats de l'essai d'un côté, et relative faible adhésion à la démarche de s'informer effectivement de l'autre côté –, les auteurs de l'étude ont mené une série d'entretiens auprès de 29 des femmes. Il ressort de ces entretiens que le délai de plusieurs années entre la fin de leur participation à l'essai et la mise à disposition des résultats a constitué un frein pour une partie des participantes. Après un tel délai, elles n'avaient pas forcément envie de se replonger dans cette période difficile de la maladie. Certaines ont également exprimé leur crainte de prendre connaissance de mauvaises nouvelles. Enfin, beaucoup ont dit avoir préféré éviter de se retrouver seule face à des résultats affichés sur un écran. De fait, la très grande majorité des femmes ont exprimé leur préférence en faveur d'une consultation avec leur oncologue au cours

de laquelle ce dernier leur aurait présenté et expliqué les résultats, de façon adaptée et individualisée.

Les entretiens menés ont également permis de mieux comprendre pourquoi le taux de compréhension des résultats après lecture du document d'information a été faible dans cette étude. Il s'avère que cela tient en partie à la signification même du terme résultats. Un certain nombre de femmes entendaient ce terme au sens de résultats d'examen médicaux les concernant directement. De fait, ce n'était pas forcément les résultats globaux de l'essai qu'elles attendaient... D'où un intérêt limité pour ceux-ci, expliquant qu'elles n'aient pas véritablement cherché à les comprendre.

Au final, il ressort de cette étude que l'accès par internet des participants à un document sur les résultats d'un essai n'apporte qu'une amélioration modérée par rapport à l'information qui est délivrée sur ces mêmes résultats au cours du suivi habituel, qui est elle-même faible. Le point le plus saillant de cette étude est qu'elle met en évidence l'attente des patients d'un contact personnel avec leur oncologue. C'est la poursuite du lien avec le médecin, à l'occasion de la présentation des résultats, plus que ces derniers par eux-mêmes qui intéressent au premier chef les participantes de cette étude. « En définitive, explique le Dr Julien Mancini, l'un des auteurs de l'étude, la relation des participants avec les professionnels de santé qui s'occupent d'eux est sûrement plus importante que le fait d'obtenir les résultats détaillés, statistiques, de l'essai auquel ils ont participé... » ■ F.F.

### Références

- Mancini J, Genre D, Dalenc F et al. Participants' uptake of clinical trial results: a randomised experiment. *Br J cancer* 2010;102:1081-1084.
- Sarradon-Eck A, Sakoyan J, Desclaux A et al. « They should take time »: Disclosure of clinical trial results as part of a social relationship. *Soc Sci Med* 2012;75:873-882.



ESSAIS  
CLINIQUES

## Qui sont et que font les **promoteurs** ?

Le promoteur est une personne, une institution ou une entreprise privée qui prend l'initiative de mener une recherche clinique sur des êtres humains et en assure la gestion. Il est notamment chargé de respecter les dispositions législatives en vigueur relatives au consentement donné par les patients, au recueil et à la qualité de l'analyse des informations collectées, à la compétence des investigateurs, et aux autorisations nécessaires requises. Présentation.

PAR ANNE SALOMÉ-ROUX (Chargée de mission, Ligue Nationale contre le Cancer)

Dans les établissements hospitaliers, les essais cliniques réalisés sont à promotion industrielle ou académique.

## Les promoteurs académiques

Il existe plusieurs types possibles de promoteurs académiques. Ce peut être notamment :

- un établissement de santé, par exemple un Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC), un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) ou un Centre Hospitalier (CH) ;
- une agence de recherche telle que l'Institut National du Cancer (INCa), l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), ou l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) ;
- un groupe coopérateur. Les groupes coopérateurs sont des réseaux structurés et multidisciplinaires. Leur rôle est de fédérer des expertises médicales et scientifiques, le plus souvent autour d'un type de pathologie. (voir Recherche Clinique Côté Patients n° 21).

Lorsqu'une recherche clinique est réalisée par un promoteur académique, la conception de l'essai, sa réalisation, l'analyse, l'interprétation et la communication des résultats s'effectuent de façon indépendante et sans but lucratif. Le protocole est revu par plusieurs experts scientifiques.

## Les promoteurs industriels

Il s'agit des laboratoires pharmaceutiques, des CROs (sociétés prestataires) et des sociétés de biotechnologie. Les promoteurs industriels mènent le plus souvent des recherches cliniques visant à évaluer de nouveaux traitements, avec pour principal objectif de pouvoir à terme commercialiser ceux-ci. Le protocole d'étude est conçu par le Département de Recherche et Développement de l'entreprise avec l'aide d'experts scientifiques le plus souvent.

## Rôle et responsabilités des promoteurs

Quels que soient les promoteurs, il est très important que la protection des personnes et la qualité des essais soient assurées.

### *Pertinence et faisabilité de la recherche*

Les promoteurs doivent être garants de la qualité de réalisation des recherches. Depuis 1980, des mécanismes de contrôle ont été fortement développés par les promoteurs pour s'assurer de la qualité des recherches : le Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM).

L'évaluation du rapport entre les risques attendus ou inattendus de l'essai clinique au regard du bénéfice attendu pour la personne est fondamentale. Dès que cette balance est défavorable, l'essai ne peut pas être mené.

Enfin la recherche doit être conçue « *de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche* ».

### *Protection des personnes participant aux recherches*

Il existe deux instances chargées de veiller à la sécurité des personnes participant aux recherches :

- le Comité de Protection des Personnes (CPP) est composé de professionnels issus du monde médical et juridique, ainsi que de représentants d'associations de patients, afin de garantir son indépendance. Les projets sont toujours examinés par un CPP. Il prend en compte l'aspect éthique des recherches. Le CPP vérifie également l'adéquation des conditions matérielles avec les objectifs de l'essai, ainsi que les risques éventuels encourus par les patients. Ce comité s'assure « *si nécessaire que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement* ».
- L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM) est l'autorité unique pour l'obtention de l'autorisation de la recherche biomédicale en France, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche est garantie.

Les promoteurs assurent également la mise en place du budget et la sélection des sites où seront menées les recherches.

Ils assurent aussi le suivi de qualité de l'essai, en particulier la sécurité des patients (pharmacovigilance). En cas de survenue d'un effet indésirable grave, celui-ci est notifié par l'investigateur au promoteur, puis par ce dernier au CPP et à l'ANSM.

Chaque promoteur doit évaluer la sécurité de chaque médicament expérimental tout au long de la recherche. Si la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes s'y prêtant, des mesures de sécurité urgentes doivent être prises.

Après avoir contrôlé la qualité et la fiabilité des données, les promoteurs sont responsables de l'analyse des données collectées et de leur communication aux investigateurs et à la communauté scientifique. ■



## Les différentes phases des essais cliniques

Il existe trois grands types d'essais cliniques. Voici ce qu'il faut savoir pour bien les distinguer.

### ● Si vous participez à une étude de phase I

C'est un essai clinique de première administration chez l'homme d'un médicament expérimental (nouvelle substance active) réalisé chez 10 à 40 patients. Les participants reçoivent une ou plusieurs fois ce médicament. La dose administrée est progressivement augmentée par palier et par groupe de patients. Chaque patient recevra la même dose pendant toute la durée de son traitement. L'essai est réalisé dans des centres spécialisés qui ont reçu un agrément de la part des autorités de santé (CIC, Centre d'Investigation clinique). L'objectif principal consiste à déterminer chez l'homme la dose maximale tolérée, c'est-à-dire la dose au-delà de laquelle les effets indésirables ne sont plus acceptables, ainsi que la tolérance au produit.

La phase I permet aussi d'obtenir des informations de pharmacocinétique (devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration : absorption, diffusion, métabolisme et excrétion) et de pharmacodynamique (action biologique sur la tumeur).

### ● Si vous participez à une étude de phase II

C'est un essai réalisé chez une population limitée et homogène de patients (quelques dizaines voire une centaine). Il vise à évaluer la dose optimale, sélectionnée en phase I, et la fréquence d'administration du produit en terme d'efficacité et de tolérance, ainsi que l'activité anti-tumorale préliminaire. Il est également possible de déterminer des interactions médicamenteuses. Certaines phases II sont randomisées (attribution du traitement par tirage au sort).

### ● Si vous participez à une étude de phase III

C'est un essai conduit chez des patients les plus représentatifs possible de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Le nombre de patients est important, jusqu'à plus d'un millier. Le médicament en développement est alors comparé à un ou plusieurs traitements de référence (déjà commercialisés). Methodologiquement, les essais de phase III sont randomisés. Ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer son rapport bénéfice/risque par rapport au traitement de référence. Concernant les essais promus par l'industrie pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée, les résultats de la phase III, soumis aux Autorités, permettent ou pas l'obtention de cette autorisation.

Quel que soit le type d'essai, l'investigateur vous demandera de signer un consentement libre et éclairé pour y participer. ■ A. S-R.

### Le comité de patients

Créé en 1998 par la Ligue nationale contre le cancer, le Comité de patients réunit des personnes malades, des anciens malades et des proches de malades. Volontaires et bénévoles, ils sont issus de Comités départementaux de la Ligue et d'associations de patients en cancérologie. Le Comité agit pour favoriser l'implication des patients dans la recherche et pour améliorer les conditions de leur participation dans les essais cliniques. L'activité phare du Comité est d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. L'objectif est principalement de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients sollicités pour participer aux essais. Le Comité édite également *Recherche Clinique Côté Patients* afin de contribuer à l'information de tous sur la recherche clinique et de rendre compte de ses activités.

### S'informer sur les essais

Deux principales sources d'information sur les essais cliniques en cancérologie sont accessibles sur internet :

- Le registre des essais cliniques de l'Institut National du Cancer (en français)  
[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)
- Le registre des Instituts nationaux de la santé des États-Unis (en anglais)  
[clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

### Éditeur : Ligue nationale contre le cancer

14 rue Corvisart – 75013 PARIS – Tél. : 01 53 55 24 00 – Site : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net) – Comité de rédaction : Directrice de la publication : Jacqueline Godet ; Directrice de la rédaction : Agnès Lecas ; Rédactrices : Élodie Bégué, Marie Lanta, Catherine Simonin ; Journaliste : Franck Fontenay – Conception et réalisation : RCP Communication, 38 bis rue des écoles 17200 Royan – Photos et illustrations : NADOFOTOS/Thinkstock (illustration de couverture) ; Shironosov/Thinkstock (p3) ; KarineS Bouvatier (p4) ; Wavebreakmedia Ltd/Thinkstock (p7) ; Shironosov/Thinkstock (p10) – Impression : Idem41, 84 rue Pierre de Ronsard 41 000 Blois – Dépôt légal : à parution. Tiré à 6 500 exemplaires.

Cette lettre d'information relate notamment les sujets abordés lors des assemblées plénières du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie de la Ligue. Coordinatrices du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie : Marie Lanta ([marie.lanta@ligue-cancer.net](mailto:marie.lanta@ligue-cancer.net)) et Élodie Bégué ([elodie.begue@ligue-cancer.net](mailto:elodie.begue@ligue-cancer.net)).