

Essais cliniques : questions juridiques et éthiques

Lors d'une conférence de presse à Rennes le vendredi 15 janvier, la ministre de la Santé qualifiait d'« évènement d'extrême gravité » l'hospitalisation, au CHU de Rennes, de six volontaires sains (tous des hommes entre 28 et 49 ans) au cours de la phase 1 d'un essai clinique mené depuis début juillet par le laboratoire Biotral. « Ces personnes auraient commencé à prendre le médicament le 7 janvier », selon la ministre. Le 10 janvier, l'un d'entre eux était hospitalisé en urgence, en état de mort apparente avec « un tableau très rapidement évolutif, très aigu, au point que l'on a pensé que c'était un accident vasculaire cérébral », précisait le Professeur Pierre-Gilles Edan, médecin-chef du pôle de neurosciences du CHU de Rennes. Quatre autres personnes participant à l'essai ont été hospitalisées entre le dimanche 10 et le mercredi 13 janvier pour des troubles neurologiques de différentes gravités. Un cinquième volontaire ne présentant aucun symptôme était l'objet d'une surveillance. Ces six hommes ont en commun la prise du candidat-médicament à la plus forte dose à partir du 7 janvier, a précisé M^{me} Touraine. Pour faire la lumière sur les raisons de cet accident – dosage ou nature de la molécule –, la ministre a saisi l'inspection générale des affaires sociales (IGAS), le but étant de mener « une inspection sur l'organisation, les moyens et les conditions de l'intervention du laboratoire Biotral dans la réalisation de l'essai clinique ». Le 18 janvier, nous apprenions le décès du premier volontaire hospitalisé.

Au-delà de la mission légitime confiée à l'IGAS pour faire la lumière sur les conditions techniques de l'essai clinique, se posent certaines questions juridiques et éthiques sur les modalités de recueil du consentement des volontaires sains, mais aussi sur les malades participant à des essais.

Rappelons tout d'abord que les essais cliniques sont obligatoires avant la commercialisation d'un nouveau médicament. En gros, après la phase d'études expérimentales en laboratoire (sur animaux) visant à évaluer la toxicité et l'efficacité du produit, débute l'essai thérapeutique sur l'homme, également appelé « étude clinique » et supervisé par l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'essai clinique se déroule en trois phases :

- La phase 1 permet d'évaluer la toxicité du produit sur un petit groupe de volontaires (généralement inférieur à cent), le plus souvent des adultes jeunes ne présentant pas de contre-indication à leur participation à l'essai. (Ils peuvent recevoir des indemnités compensatrices plafonnées par arrêté ministériel à 4 500 € sur douze mois consécutifs.)
- La phase 2 est destinée à évaluer la dose minimale efficace du produit et les éventuels effets indésirables, ainsi qu'à rechercher un bénéfice thérapeutique. Elle porte sur plusieurs centaines de personnes, en général malades.

- La phase 3 compare le produit à un placebo ou à un autre médicament de référence. Elle porte sur plusieurs milliers de malades et permet de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance du produit par rapport à celles d'un placebo ou du médicament de référence.

A l'issue de ces essais qui peuvent durer entre dix et quinze ans – de la phase expérimentale en laboratoire à la fin de la phase 3 de l'essai clinique –, la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être adressée à l'autorité sanitaire compétente.

Une quatrième phase, après AMM, consiste à suivre sur le long terme l'utilisation du médicament.

Tout patient s'engageant dans un essai thérapeutique doit signer un document dit de consentement, attestant qu'il a bien reçu toutes les informations nécessaires de la part du médecin investigateur ou de son remplaçant. Le consentement est strictement encadré par le Code de la santé publique qui précise à l'article L. 1122-1-1 que :

« 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.

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. »

L'article 223-8 du Code pénal prévoit que :

« Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur ou d'autres personnes, autorités ou organes désignés pour consentir à la recherche ou pour l'autoriser, dans les cas prévus par les dispositions du Code de la santé publique est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende... »

L'information doit être « claire, loyale et appropriée », comme le rappelle régulièrement la Cour de cassation.

Mais qu'en est-il réellement de l'information et du consentement libre et éclairé des volontaires sains, candidats à un essai clinique ?

Les médias ont largement informé le public du déroulement d'un essai clinique qui se déroule normalement en trois phases, la phase 1 au cours de laquelle l'accident est survenu permettant « d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables... ». La plupart des sites web sur les essais cliniques donnent cette définition, à l'exception de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) qui donne la définition énoncée plus haut : la phase 1 permet d'évaluer la *toxicité* d'un produit.

D'après le Robert, la tolérance est l'« aptitude de l'organisme (variable suivant les sujets et les circonstances) à supporter sans symptômes morbides l'action d'un médicament, d'un agent chimique ou physique déterminé, etc. ». Ce même dictionnaire définit les effets indésirables d'un médicament comme ce « qui n'est pas désiré, souhaité ». Est morbide ce qui est « relatif à la maladie », pathogène.

D'autre part, le Robert assimile le toxique à un poison, la toxicité correspondant à la « dose mortelle minimale d'une substance toxique ».

Il est permis de penser que l'information donnée aux volontaires sains évitait soigneusement le terme de toxicité et que le risque de mortalité a été délibérément occulté au profit de la notion de risques d'intolérance et d'effets indésirables, facilement identifiables à de simples symptômes désagréables, susceptibles tout au plus de « rendre momentanément malade ».

Avec de telles informations, il est évident que le consentement n'a pas été éclairé. Était-il libre ?

D'un point de vue éthique, la marchandisation du corps est inacceptable : le corps et ses organes ne peuvent être assimilés à une marchandise; seul le don est acceptable. Les participants à un essai clinique ne peuvent être rémunérés, mais les volontaires sains reçoivent une indemnité compensatrice plafonnée par arrêté ministériel à 4 500 € sur 12 mois consécutifs. La belle affaire! Les volontaires risquent leur peau, mais au nom de l'éthique, il leur est interdit de percevoir une rémunération à hauteur des risques encourus et ils doivent se contenter d'une maigre indemnisation. Mais en réalité, ces « volontaires » ne sont-ils pas très souvent des laissés-pour-compte de la société, plongés dans des difficultés d'ordre financier, et donc particulièrement vulnérables ? Ont-ils la liberté de consentir? Surtout qu'on leur présente l'essai en minimisant les risques, qu'on n'évoque à aucun moment le risque de mort et qu'on valorise leur participation au progrès de la science ? Quelle bonne affaire pour les expérimentateurs! Nul besoin de déboursier pour le recrutement de cobayes humains...

Pourtant, dans les conclusions de son avis n° 79 du 18 septembre 2003 sur la « Transposition en droit français de la circulaire européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme », le comité consultatif national d'éthique (CCNE) avait insisté sur plusieurs points :

- « La notion de balance « bénéfique/risque » promue à la place de la notion d'« avec ou sans bénéfice direct » [...] ne pose pas de problème en soi dans la mesure où elle est compatible avec le respect de la personne ».
- « La notion d'intérêt collectif ne peut être prise en compte que lorsque à priori la personne ne subit pas de préjudice ».
- « [...] tout risque de préjudice ne peut être envisagé sans une réflexion approfondie de la légitimité d'une telle action par un CPPR [Comité de Protection des Personnes dans la Recherche] ».
- « Les recherches sur volontaires sains qui, par essence, ont une balance bénéfique/risque négative doivent continuer à faire l'objet d'une attention particulière, spécifique et de nature radicalement différente de la recherche sur la personne malade ».
- « Il faut en tous cas éviter les consentements de pure forme qui protègent plus l'institution que la personne ».

Nous ne disposons à ce jour d'aucune évaluation de la prise en compte de ces recommandations. Dans le cas qui nous intéresse, les volontaires sains ne semblent pas avoir fait l'objet d'une attention particulière : il apparaît que le consentement, de pure forme, visait à protéger l'institution et non la personne!

Les essais de phase 1 en cancérologie ont fait l'objet d'un avis du comité consultatif national d'éthique (avis n° 73 du 26 septembre 2002), lequel recommande notamment que :

- soit établi un modèle national, voire européen, de notes d'information et de formulaires de consentement contenant des éléments obligatoirement inclus, afin d'aider les investigateurs à promouvoir les bonnes pratiques ; le médecin devrait indiquer la nature des manifestations toxiques recherchées, l'espoir modeste d'un bénéfice incertain ; le mot traitement devrait être évité ; les associations de malades devraient être incitées à s'impliquer;
- ces essais s'adressent à des malades en impasse thérapeutique, mais pas en fin de vie afin d'éviter d'inclure des personnes vulnérables, prêtes à se soumettre à un essai de phase 1 sans en avoir bien compris le but et la portée ;
- l'équipe soignante soit impliquée dans l'essai et s'assure que le malade a bien compris l'importance des enjeux ;
- la qualité de vie du malade soit toujours prise en compte et ne soit pas compromise par un défaut de soins d'accompagnement ; soit prise en charge sa qualité de vie qui risque d'être altérée par des effets secondaires pénibles ; les exigences de l'essai ne prévalent jamais sur la prise en charge palliative.

Là encore, nous ne disposons à ce jour d'aucune évaluation de la prise en compte de ces recommandations. Les parents de malades cancéreux se plaignent souvent que les essais de phase 1 leur ont été présentés comme « des traitements de la dernière chance » qu'il était difficile de refuser, de leur point de vue comme de celui du malade.

En l'absence de toute réelle implication des pouvoirs publics et particulièrement de l'ANSM ; dans l'attente des conclusions de l'IGAS qui, souhaitons-le, n'en resteront pas à la simple expertise des conditions techniques de l'essai de phase1 ;

 dans l'espoir que le lobbying de l'industrie pharmaceutique ne l'emportera pas sur l'intérêt des malades;

 il nous reste à prôner certaines vertus telles que la prudence, l'ouverture d'esprit, le sens critique, la probité, l'impartialité et l'empathie.

Le 25 janvier 2016

Docteur Alain Masclet

Président de AR2S

www.ar2s.org

a.ar2s@orange.fr

03 27 24 68 71

06 08 53 28 03

Secrétariat : 28 rue Lucien Gustin 59224 Thiant