

ACTES DU COLLOQUE

V E N D R E D I 2 1 J A N V I E R 2 0 0 0

Recherches thérapeutiques VIH-sida : Enjeux éthiques

Colloque réalisé avec le soutien de l'Agence nationale de recherches sur le sida
des laboratoires Bristol-Myers Squibb Pharma France
et du Conseil régional d'Île-de-France

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	6
Pr Emmanuel Hirsch	6
Pour une conception éthique de nos engagements	6
Une approche éthique	6
De nouveaux enjeux.....	8
Valeur du consentement.....	10
Reconsidérer nos pratiques.....	12
ACCUEIL.....	14
Pr Emmanuel Hirsch	14
M. Alain Aragues	14
Aux patients d'être toujours mieux traités	14
Pr Emmanuel Hirsch	14
M. Jacques Salvator.....	15
Égalité d'accès aux soins	15
IDENTIFIER ET ANALYSER LES ENJEUX.....	16
Dr Roland Landman	16
Pr Claude Bazin	16
L'éthique, une préoccupation de tous les praticiens.....	16
Sommes-nous toujours objectifs ?	16
Le respect des personnes engagées dans l'essai	17
Vers plus de transparence et de vigilance.....	17
S'adapter aux besoins des populations.....	18
Une part d'inconnu	18
Pr Jean Dormont	19
Que veut dire s'adapter aux besoins des populations ?.....	19
Pr Claude Bazin	19
Adapter l'essai aux besoins locaux	19
POLITIQUE DE RECHERCHES, INDÉPENDANCE ET FINANCEMENTS	20
Pr Michel Kazatchkine	20
Rôle de l'ANRS.....	20
Qui décide ? Qui arbitre ?.....	20
Les priorités de l'ANRS	21
Les essais thérapeutiques.....	22
De nouvelles approches	22
Obstacles et difficultés	23
Contraintes et limites	23
Dr Benoît Gallet	25
La mission de BMS.....	25
Intérêt du patient, intérêt de la firme.....	26
Qui arbitre ? Qui finance ?.....	27
L'engagement d'une firme.....	28
Dr Roland Landman	28
Mise à disposition de médicaments dans le cadre de la recherche	28
Mme Hélène Sainte-Marie.....	28
Des dérogations sont-elles possibles ?.....	28
Rôle de la Direction de la Sécurité sociale	29
Modifier la réglementation	29
Essais de stratégie thérapeutique et essais de suivi des effets à moyen terme et à long terme	30
Prise en charge des médicaments par l'assurance maladie.....	30
Respect des conditions normales de la concurrence.....	31

De nouvelles procédures en préparation	31
Dr Roland Landman	32
Attention à ne pas trop compliquer la tâche	32
M. Nicolas Dodier	33
Qu'est-ce qu'une politique de recherche ?	33
Favoriser et gérer les interdépendances	34
La diversité des sources de financement	35
Une politique de recherche internationale	35
M. Michel Setbon	35
L'éthique est une construction collective	35
Pr Jean Dormont.....	37
Il ne faut pas dissocier la recherche du soin.....	37
Dr Christian Courpotin.....	37
L'exclusion des enfants	37
Pr Michel Kazatchkine.....	38
La recherche fait partie de la démarche de soin.....	38
Question de la salle.....	38
Le principe de précaution.....	38
ESSAIS CLINIQUES : INFORMATION SCIENTIFIQUE ET RESPONSABILITÉ	39
Introduction.....	39
Dr François Beaufils.....	39
Le rôle des CCPPRB	39
Les questions à résoudre	40
Dr Bruno Baconnet.....	42
Le partage de l'information	42
M. Thierry Casagrande.....	42
La réglementation de l'information.....	43
Les informations générales sur la recherche biomédicale	43
L'information sur les fichiers	44
L'information concernant les soins	44
Une information orale et écrite.....	45
M. Serge Le Coz.....	45
Le répertoire des essais thérapeutiques en France	45
Protocole et Info-traitement	45
Le groupe interassociatif TRT5.....	46
La lettre d'information aux patients.....	46
Les entretiens de pré-recrutement.....	46
Les essais de l'industrie.....	47
Les essais terminés	48
Les informations sensibles	48
Pr Catherine Girre.....	49
Le patient partenaire de soin	49
Une responsabilité morale	49
L'information est toujours due au patient.....	50
L'effet d'annonce.....	50
Dr Gilles Pialoux	51
L'information est souvent un parent pauvre.....	51
Une base de données en temps réel.....	52
La communication de crise	52
Culture orale et culture écrite.....	52
Pr Claude Bazin	53
Une information plurielle	53
Dr Françoise Linard.....	53
Attention au stéréotype de l'angoisse	53
M. Thierry Casagrande.....	53
L'information doit, avant tout, être claire.....	53
Dr François Beaufils.....	54

L'entrée dans un protocole	54
BÉNÉFICES ET RISQUES DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.....	55
M. Yves Souteyrand	55
Dr Pierre de Truchis.....	55
Les bénéfices attendus par la collectivité	55
Les bénéfices attendus par les soignants	55
Les bénéfices attendus par les patients	56
Ces enjeux sont-ils conciliables ?.....	56
Les motivations du patient.....	56
Le choix du protocole par le médecin.....	57
La question de la rémunération des patients.....	57
Les populations spécifiques	57
Deux exemples pour conclure.....	58
M. Sébastien Dalgalarondo	58
Les situations d'écart thérapeutique.....	59
Le rôle du milieu associatif	59
Coopération entre cliniciens, promoteurs et malades	59
La gestion collective de l'écart thérapeutique.....	61
En conclusion	61
M. Didier Lestrade	62
L'accès aux nouvelles molécules	62
Le dédommagement financier des patients	62
Les essais sans bénéfice individuel direct.....	63
Comment sortir de cette impasse ?	63
Pr Jean-Michel Alexandre.....	64
Essais avec ou sans bénéfice individuel direct	64
Positions et avis éthiques	65
L'information sur les nouvelles molécules.....	66
Les autorisations temporaires d'utilisation.....	66
Essais de développement, essais de stratégie thérapeutique	67
Quel est notre effort actuel ?	67
Dr Françoise Linard	68
Un malade peut-il tirer profit de sa maladie ?.....	68
M. Didier Lestrade	68
Le patient est-il toujours libre de refuser un essai ?.....	68
Pr Pierre-Marie Girard.....	69
Les mentalités doivent évoluer	69
M. Didier Lestrade	69
Ne pas oublier les situations lourdes que vivent les malades	69
Un intervenant dans la salle.....	70
Y a-t-il vraiment un blocage ?.....	70
Dr Roland Landman	70
La rémunération peut entraîner une sélection des patients	70
M. Serge Le Coz	70
Contre-exemple.....	70
Pr Pierre-Marie Girard.....	70
Le problème du tirage au sort.....	71
Peut-on être médecin et chercheur face à un même patient ?	71
Un intervenant dans la salle.....	71
Le rôle du moniteur d'étude clinique.....	71
Pr Claude Bazin	71
Une consultation plurielle	72
Garder un regard critique	72
Pr Jean Dormont	72
La recherche fait partie du devoir à l'égard du patient	72
M. Didier Lestrade	72
Revenons à la question de la rémunération	72

Pr Jean Dormont	73
Il y a effectivement un effort à faire.....	73
CONCLUSION	74
Pr Emmanuel Hirsch	74
Une rigueur et une exigence éthiques	74
Pr Didier Sicard	75
Le sida, une université éthique	75
Macroéthique et microéthique	75
L'intérêt collectif	76
La surveillance de l'essai	76
Cinq minutes d'oral valent quarante-cinq minutes d'écrit	76
Les malades participant aux essais sans bénéfice individuel direct doivent être indemnisés	77
Responsabilité morale, responsabilité administrative	78
Nos responsabilités éthiques à l'égard du tiers-monde	78
En conclusion.....	78
LISTE DES INTERVENANTS	79

La transcription des différentes interventions du colloque a été réalisée par Claire Nguyễn-Duy, la coordination de l'édition par Sylvie Cohen pour Arcat-sida.

INTRODUCTION

Pr Emmanuel Hirsch

Président de l'association Arcat-sida

Pour une conception éthique de nos engagements

À l'initiative du Dr Roland Landman et avec le concours de l'ensemble des collaborateurs d'Arcat-sida, ce colloque consacré aux enjeux éthiques des recherches thérapeutiques s'inscrit dans la tradition de notre association. Association de recherche, de communication et d'action pour le traitement du sida, Arcat-sida a notamment été fondée par des médecins et des chercheurs. Qu'il me soit permis d'évoquer la mémoire du Dr Jean-Florian Mettetal, mais aussi l'action déterminante et constante du Pr Christine Rouzioux, du Dr Kemal Cherabi et du Dr Daniel Vittecoq.

Nous cherchons, depuis 1985, à concilier une implication directe dans les domaines de la recherche avec un effort de soutien humain et social des personnes affectées par le VIH-sida. Accueillir, informer et témoigner un attachement profond aux valeurs qui fondent le sens d'un militantisme soucieux d'enjeux multiples et complexes, constitue l'une des singularités de nos missions. Notre « Point solidarité » qui reçoit et accompagne chaque jour des personnes en situation de grande vulnérabilité sociale est le cœur de notre action. Le *Journal du sida et de la démocratie sanitaire*, les actions d'information et de prévention menées auprès des communautés migrantes ou dans le cadre des entreprises, l'accès sur notre site Internet au *Répertoire national des essais thérapeutiques VIH-sida en France* (www.arcat-sida.org), ainsi que les recherches-actions que nous développons, représentent l'autre versant d'une implication résolue que nous assumons au nom des valeurs de notre démocratie.

Depuis quelques années, Arcat-sida a été confrontée aux difficultés d'une restructuration nécessaire. Je remercie les instances publiques et les firmes pharmaceutiques qui nous ont manifesté leur indéfectible soutien. Ils nous permettent d'envisager l'avenir, conscients de nos responsabilités mais confiants, du fait de cette reconnaissance manifeste. Enfin, je m'autorise à rendre l'hommage qui convient, aux collaborateurs et aux volontaires de l'association, qui, sous la remarquable direction de Jean-Marie Faucher, donnent vie et signification à nos engagements.

Je remercie Jacques Salvator, du Conseil régional d'Île-de-France, le Pr Michel Kazatchkine, directeur général de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) et M. Alain Aragues, directeur général des laboratoires DuPont Pharma, à la fois pour leur présence et le concours qu'ils apportent à l'organisation de ce colloque dont ils sont partenaires.

Pour introduire ce colloque, situé dans la continuité de celui que nous avons consacré aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU), je présenterai quelques considérations éthiques relatives à notre propos.

Une approche éthique

La notion d'éthique de la recherche nous incite à des débats souvent périlleux. Les professionnels impliqués dans des décisions à fort enjeu moral se réfèrent, bien souvent, à des règles qui leur sont spécifiques. Dans certains cas, le principe d'action éthique est produit par une analyse immédiate de la pratique et

la prise en compte, dans l'urgence, d'éléments qui paraissent justifier un choix. De telle sorte qu'il semble vain de s'employer à définir un champ de normes éthiques intangibles. Chacun doit plutôt être en mesure d'apprécier le sens et le niveau de responsabilité qui lui est imparti, dans le cadre d'un dispositif de nature à prendre en compte et à respecter la liberté et les droits auxquels chacun doit pouvoir aspirer. Réciproquement s'imposent les conditions d'expression, d'affirmation et de médiation de nos devoirs individuels et communautaires.

Dans l'approche éthique des réalités humaines liées au VIH-sida, le respect de l'autonomie de la personne morale accompagne fort justement la tradition pratique des Droits de l'Homme. Un consensus s'est ainsi établi : il situe la personne au cœur du dispositif de soin global. Il oblige les partenaires engagés dans un véritable combat, à la mise en commun de principes qui préservent les valeurs humaines, quelles que soient les contraintes et les menaces qui n'ont pas manqué de peser depuis les premiers temps de l'épidémie. Il importait tout d'abord de s'employer à éviter toute mesure d'exception qui aurait pu conduire à faire du sida un cas à tous égards particulier. La personne affectée par le VIH ou malade, ses proches, son environnement médico-social, s'inscrivent naturellement dans un espace relevant des règles qu'inspirent les fondements démocratiques et les déontologies. Il s'agit d'équité et de solidarité humaine. Confronté aux réalités les plus douloureuses, aux injustices, aux mépris, il convenait de développer une véritable pédagogie, aux différents niveaux des instances sociales. La démarche éthique s'est donc adaptée au devoir de résister là où cela semble nécessaire, impliquant de la sorte dans une lutte vigilante, résolue, à bien des égards inconditionnelle.

Les militants associatifs à l'origine du mouvement de sensibilité et de soutien social qui s'est développé avec les personnes affectées par le VIH-sida ont caractérisé les bases de nos obligations morales. Au début, il s'agissait avant tout de reconstituer un lien social, de dénoncer les attitudes de rejet, d'inciter la communauté soignante à une plus juste attention et d'engager les pouvoirs publics à l'exercice des responsabilités qu'il s'avérait indispensable d'assumer. En France, on peut émettre une appréciation plutôt favorable à l'égard des transformations activées par cette pression souvent morale, sans pour autant se satisfaire d'acquis encore fragiles et partiels.

Dans les faits, l'accueil au sein de l'hôpital, la relation entre patient et équipes médicales et soignantes, l'accès à l'information, la participation aux décisions en matière de recherche et de traitement, le suivi avec notamment les réseaux ville-hôpital ainsi que l'accueil des personnes en situation de précarité sociale, représentent autant d'avancées d'une portée très significative. Dans ces domaines, demeurent encore des obstacles consécutifs aux pesanteurs institutionnelles et aux mentalités.

L'éthique de l'urgence ou du moindre mal ne peut jamais satisfaire ceux qui considèrent que le discernement et l'esprit critique sont seuls garants d'un inconditionnel respect des valeurs humaines. Reconnaître la personne dans la singularité de ses conceptions comme de ses droits, c'est résister aux tentations de la réduire à son statut biologique ou à l'intérêt scientifique que représente son inclusion dans la cohorte d'un essai thérapeutique.

Le sida nous a certainement permis de dépasser mais aussi de mieux comprendre les enjeux d'une implication volontairement éthique. Repenser des valeurs traditionnelles, souvent formelles, à la lumière de situations qui ne pouvaient en aucun cas se satisfaire de réponses dilatoires, être porteur d'une parole humaniste attentive aux aspects les plus délicats des réalités du sida, relayer et développer des propositions, des innovations, nous permet de situer notre souci éthique de l'autre au degré le plus élevé de nos préoccupations. Cela

étant, nous sommes conscients que, demain plus encore, nos devoirs nous confronterons à l'obligation d'aller encore plus avant dans cette démarche.

Les situations d'extrême précarité, les questions relatives aux conditions d'accès à l'information, aux protocoles expérimentaux comme aux traitements, la qualité d'existence des personnes, constituent autant de réalités concrètes d'une valeur éthique aussi significative que le respect de la confidentialité et d'un consentement véritable, des droits des personnes notamment dans leur accès à des soins de qualité, pour ne citer que certaines notions plus évidentes que d'autres.

Nous devons également être en mesure d'anticiper les événements, d'analyser les réalités et de produire des propositions ; tout ce qui n'est concevable qu'à travers ce partenariat, ces échanges constants qui nous permettent de demeurer au plus près des vérités humaines et sociales du sida.

La confidentialité, le secret médical accèdent dans ce contexte au degré le plus élevé de la conscience professionnelle. On le sait, pour ce qui concerne tout particulièrement le VIH, déontologiquement aucune circonstance ne peut délivrer le médecin de ses obligations morales à l'égard de son patient. Il apparaît fondamentalement injustifié de faire valoir des contraintes relevant de la santé publique ou de l'intérêt de tiers, dès lors que la relation médicale permet d'établir un rapport humain susceptible précisément d'éviter tout préjudice. Encore est-il opportun que le médecin accepte de comprendre la signification ainsi que la portée éthique et sociale de sa mission, dans un contexte qui justifie une attention et une précaution davantage soucieuses de la vocation du soin que de considérations imprécises contestées par l'expérience.

Le médecin s'honore à défendre les principes qui légitiment sa fonction sociale et en font l'interlocuteur privilégié avec lequel il est dès lors possible de partager le poids d'une décision, mais aussi le sens d'une responsabilité. Il se doit, si nécessaire, de comprendre la valeur d'une résistance, ne serait-ce que face à des sollicitations qui menacent de le disqualifier et plus encore de détourner le patient d'une relation de confiance à ce point indispensable.

De nouveaux enjeux

Ces derniers mois nous confrontent à l'émergence de nouvelles conceptions à la fois de la maladie, des personnes qui en sont affectées et des enjeux de la santé publique. Les innovations thérapeutiques expérimentales bouleversent les représentations, les acquis, mais aussi les repères qui favorisaient un suivi aussi respectueux que possible des valeurs partagées de dignité et de responsabilité.

Nous voilà donc en charge d'une obligation de vigilance et de retenue que semble compromettre le cumul d'effets d'annonces publiques à la fois triomphalistes et souvent contradictoires. Dans un contexte pourtant incertain et précaire, il n'est plus question que de traitements présentés comme autant d'acquis jusqu'alors inconcevables. Cette mutation marque d'une part le recentrage du sida dans la sphère des pratiques à dominante scientifique avec la production de logiques et de comportements qui compromettent certains principes. D'autre part, elle suscite le sentiment d'une sécurité retrouvée qui ne peut qu'inciter à une minimisation de l'évaluation des risques de transmission, à un désinvestissement et donc à une démobilité.

Cette situation explique pour beaucoup l'impression de distanciation progressive du corps social, notamment à l'égard des associations de lutte contre le sida. Faute d'une information adaptée et continue, on peut anticiper les menaces de contamination qui concernent tout particulièrement les personnes socialement

précarisées ou celles que rien ne semble plus désormais attacher aux réalités du sida. L'épidémie comme la maladie ne constituent plus aujourd'hui une cause commune, un enjeu qui nous concerne les uns et les autres.

Là encore, notre indifférence scandaleuse à l'égard des malades vivant dans les pays en développement ne peut se satisfaire des résolutions purement verbales. Qu'en est-il en fait de la responsabilité des grandes firmes pharmaceutiques qui situent le coût des médicaments à un niveau à ce point inaccessible qu'elles excluent explicitement du moindre traitement la majorité des malades ainsi condamnés sans équivoque à une mort certaine ? Une même accusation pourrait être portée contre certains organismes internationaux qui privilégient d'autres priorités au mépris de leurs missions fondamentales.

Dès lors que l'on évoque l'opportunité de traitements précoces justifiés par l'efficacité possible de nouvelles molécules, n'est-il pas nécessaire de consacrer une réflexion pondérée, mais pourtant résolue, aux conséquences pratiques qu'on pourrait tirer de telles évolutions ? Certains estiment important de reconsidérer les positions libérales adoptées pour le dépistage du VIH. Afin que la personne puisse bénéficier au plus tôt d'un suivi médical, un dépistage certes ciblé mais plus routinier, voire plus incitatif, ne constituerait-il pas une bonne pratique ? Pour conforter cette opinion, la diminution de la charge virale, voire la visée d'une indétectabilité du virus apparaîtraient comme une éventualité favorable à la limitation des risques de contamination. De là à considérer qu'en termes de santé publique il conviendrait de renoncer aux règles jusqu'alors en vigueur, on peut envisager la nature des débats qui pourront intervenir dans les prochains mois. Un autre argument pourrait être avancé. Il renvoie au nombre significatif des personnes dont on diagnostique le sida au moment où intervient une maladie opportuniste. N'auraient-elles pas gagné à connaître leur statut sérologique ? Devrait-on envisager d'imposer un devoir de savoir, comme l'a suggéré le Comité consultatif national d'éthique ?

Pour ce qui la concerne, en mai 1997 l'Académie nationale de médecine a estimé adéquat de systématiser le dépistage des femmes enceintes, au bénéfice de l'enfant à naître pour lequel certains protocoles limitent la transmission materno-fœtale du VIH. Il serait vain de développer à nouveau les multiples arguments qui tous convergent jusqu'à présent vers le principe fondamental de respect de la personne et de souci d'une information personnalisée et adaptée. Néanmoins, il nous faudra concevoir à nouveaux frais des concepts susceptibles de produire les limites morales intangibles dont la mise en cause affecterait nécessairement les libertés fondamentales ainsi que nos valeurs démocratiques et déontologiques. Ainsi, quelle sera la position que nous soutiendrons face aux demandes médicales d'injonction thérapeutique au bénéfice direct de l'enfant à naître ou plus globalement dans l'intérêt de la société ?

Le statut de malade atteint de sida subit également les effets liés aux nouvelles avancées thérapeutiques. Sans aborder les conditions d'inclusion dans des protocoles expérimentaux qui devraient procéder de règles clairement définies – ne serait-ce que pour ne pas diminuer les chances de bénéficier du traitement le mieux adapté –, il convient de considérer la partition qui sépare les personnes compliantes à la lourdeur des traitements et celles qui leurs échappent. Par quelles modalités favoriser une bonne acception des contraintes et des effets directement liés aux approches médicales en cours de développement ? Quelle alternative proposer lorsque la sortie d'un essai s'impose et qu'il convient pour autant de ne pas renoncer à soigner la personne ? Comment informer au mieux et au plus juste une personne, ne serait-ce qu'à l'annonce de l'indétectabilité du virus qui signifierait pour certains une guérison avérée ? Comment assurer un suivi de qualité à ceux qui ne peuvent pas bénéficier de molécules que l'on dit prometteuses ou qui développent des résistances ? Les autorisations

temporaires d'utilisation (ATU) ne doivent-elles pas également relever de dispositifs rigoureusement établis et respectés ?

Poser ce type de questions, c'est également suggérer les enjeux moraux, psychologiques, affectifs et sociaux que suscite pour certains malades la possibilité de se représenter un devenir probable, voire possible, là où la seule perspective concevable les renvoyait à l'idée d'une mort annoncée.

Depuis les premiers temps de l'épidémie, nous avons été constamment surpris par le côté inédit, provocateur et parfois innovant des situations induites par le sida. Une telle observation a posé la nécessité d'une éthique de la prudence, hostile à toute précipitation et ainsi garante des valeurs d'humanité qui ont constitué cet ensemble de vertus actuellement mis en cause. Ne convient-il pas de repenser à la lumière des évolutions, nos concepts fondateurs d'une éthique pratique soucieuse de dignité, de justice sociale, de respect mutuel ? : cet ensemble de résolutions rétives à toute forme d'instrumentalisation et de systématisation de pratiques inconciliables avec le respect de la personne, de ses convictions comme de ses droits. Nous sommes ainsi convoqués à la rigueur et à la nécessité d'une inventivité éthique de nature à produire les règles qui semblent s'imposer, si l'on considère impératif de résister aux dérives qui menacent.

Valeur du consentement

Je me permettrai de conclure cette introduction en évoquant un aspect fondamental de l'éthique des recherches thérapeutiques : il concerne le sens et l'inestimable pertinence du consentement.

« L'information des malades, qu'il s'agisse de recherche et de soins, est la condition nécessaire d'un consentement de qualité. Après avoir été informé, le malade peut accepter ou refuser la procédure qui lui est proposée [...] » Le 14 septembre 1998, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, affirmait ainsi son attachement à la valeur que constitue le consentement, y consacrant un rapport et des recommandations (n° 58) : « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin et de recherche ».

Le consentement ne peut en aucun cas se satisfaire d'une stricte application, équivalente à de bonnes pratiques qui visent à réguler l'exercice de fonctions dont les enjeux deviennent chaque jour davantage délicats à maîtriser. Il n'a pas pour seul objet de régir et de pondérer des pouvoirs, dès lors qu'on le comprend comme l'énoncé d'un registre de devoirs à la fois généraux et particuliers qui justifient des approches toujours personnalisées.

Il ne peut être circonscrit à sa seule dimension juridique, y compris lorsque l'article 209-9 du Code de la santé publique prescrit (en conformité à la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) : « Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme [...] ».

Il s'agit, au sens fort du terme, d'un pacte qui fonde une relation et implique les partenaires dans la gravité et les conséquences d'une décision déterminante pour les uns comme pour les autres. Ce consentement ne neutralise pas,

n'atténue pas ce dont relève un choix profond. Au contraire, il l'élève à la dimension supérieure d'un acte libre qui reconnaît aux personnes leur faculté de délibérer et donc d'affirmer rationnellement et sans contrainte une volonté propre. Ainsi conçu, le consentement est investi de la dignité d'un acte philosophique. Ses modalités de mise en œuvre procèdent pour beaucoup de cette visée d'une éthique concrète qui inspire et tisse des alliances de proximité, conditions indispensables à la recherche de cohérence, d'unité en vue d'un bien commun.

L'expression d'un consentement ne peut en aucun cas être envisagé comme une concession, y compris lorsque l'on comprend que la personne malade n'est pas toujours en mesure et en condition d'élaborer un choix objectivement argumenté. À elle seule, l'information ne constitue qu'un des éléments qui contribue à l'établissement des conditions d'affirmation d'une autonomie dont on cerne les ambivalences dans la réalité quotidienne des pratiques soignantes. Dans bien des cas, au plus près de la personne, l'équipe doit contribuer par une attitude d'attention et de grande écoute, à l'élaboration personnelle et intime d'une acceptation volontaire et assumée du projet thérapeutique proposé.

Il convient d'envisager ce temps indispensable à la maturation d'un engagement, d'autant plus lorsque ses implications ont des conséquences significatives, parfois péjoratives. Respecter ainsi le rythme de la personne, sa capacité d'intégrer des données souvent complexes et incertaines, c'est résister, lorsque c'est possible, à la tentation d'un activisme hâtif, d'une précipitation excessive.

Les dilemmes sont évidents, dès lors que les logiques méthodologiques s'emploient, trop souvent, à imposer leurs règles, par trop abstraites de considérations personnelles. D'autre part, pour certaines pathologies chroniques il s'avère que le refus de consentement équivaut, dans bien des cas, à une abstention ou à un renoncement de soin. On a même pu constater, pour certaines circonstances, que l'ultime capacité dévolue à une personne d'intervenir dans les procédures médico-scientifiques qui la concernent directement se cantonne à la manifestation d'un refus d'être soigné, quand il ne s'agit pas de revendiquer une mort médicalement assistée !

De mon point de vue, les réflexions consacrées aux aspects du consentement doivent viser à envisager les modalités éthiquement fondées, justes et efficaces qui permettent, en toutes circonstances, de reconnaître la personne malade, mais aussi ses proches, dans leur inaliénable dignité. Au-delà d'un discours de bonne intention, nous voilà ramenés aux conditions pratiques de l'exercice du soin, qui ne sont pas toujours assez attentives, comme il conviendrait de l'être, au respect de l'autonomie des différents intervenants dans les procédures de décision.

La responsabilité partagée, équivaut dans trop de circonstances à une déresponsabilisation collective, à un désinvestissement, à une démission des différentes compétences idéalement dévolues à la cause de la personne malade. De telle sorte, qu'affectée par la maladie et le sentiment de dépendre d'un bon vouloir aléatoire, trop souvent la personne éprouve la solitude d'un abandon qui la soumet aux plus hautes incertitudes.

Ce n'est pas la présentation rapide et équivoque d'un formulaire à parapher, qui lui donne le sentiment d'être rétablie dans des droits et plus encore d'être reconnue dans son attente. De même, il pourrait être intéressant d'analyser les circonstances qui atténuent l'obligation de consentement, voire qui privilégient pour des raisons d'intérêt général un consentement tacite, dès lors qu'un refus n'a pas été exprimé. On se réfèrera à cet égard, au dispositif législatif en vigueur en matière de prélèvements d'organes.

Un effort de médiation s'impose, afin de rétablir les différents partenaires dans un même projet dont la lisibilité et donc l'accessibilité offrent les meilleures garanties d'un soin adapté de réelle qualité, qui convienne en tous points à ce que la personne malade peut légitimement revendiquer dans le cadre d'un traitement.

Nous pouvons en conclure que le consentement doit être compris comme l'expression tangible d'une marque de confiance qui implique réciproquement, lie et fonde une responsabilité à vivre ensemble. Acte de liberté, il importe de lui consacrer une scrupuleuse attention, à travers un effort de délibération soucieux des conditions toujours très spécifiques d'une élaboration personnelle, à préserver dans ses aspects les plus intimes. En aucun cas, les professionnels du soin ne peuvent se désinvestir des responsabilités propres qui relèvent de leurs missions, en considérant qu'un consentement atténue ou relativise leurs obligations. On l'a compris, au contraire il les amplifie. Le soignant ne doit-il pas être digne de cette confiance et de ce privilège ?

Reconsidérer nos pratiques

Les personnes affectées par le VIH ont su découvrir au sein du milieu associatif et de la communauté soignante, la qualité et la force d'une mobilisation très exceptionnelle. On doit pour beaucoup à cette solidarité pratique, à cet humanisme en acte, cette impression que l'on a d'un malade différent, je veux dire impliqué dans le soin, dans la recherche, dans le soutien des autres, dans l'expression publique de droits et de devoirs qui confèrent à la notion de citoyenneté une valeur manifeste.

Pour autant, il n'est pas toujours possible d'admettre cette propension à l'héroïsation des malades atteints de sida. Les droits de la personnes malades visent également à répondre à ses besoins, à ses demandes, à ses espérances profondes, tout en maintenant le scrupule d'éviter de la confronter à la violence de révélations ou de décisions qu'il convient d'accommoder et d'accompagner. Certains médecins tendent à éviter la charge de responsabilités souvent douloureuses, dès lors qu'ils imposent à leurs patients le choix de décisions complexes, ambivalentes et incertaines pour lesquelles toute alternative semble révoquée. Partager une information, ce n'est aucunement assujettir la personne aux conditions d'une délibération qui serait insoutenable. Si la vérité d'une maladie n'est jamais la vérité du malade, une relation éthique assumée devrait prendre en considération les obligations d'une discrétion, d'une prudence et d'une délicatesse inconciliables avec les affirmations péremptoires et les incitations forcées.

L'inclusion dans des traitements expérimentaux constitue une décision lourde de conséquences qui procède à la fois de la situation du malade et des exigences scientifiques. L'intérêt direct de la personne est-il toujours considéré comme l'enjeu majeur ? À quel stade dans l'évolution de la maladie est-on en droit de préférer une option palliative plutôt que la persistance de stratégies dont l'efficacité semble compromise ?

Une relation d'humanité et de vérité, astreint à des obligations qu'il est parfois douloureux d'assumer. On sait désormais la charge que représente le suivi d'une personne affectée par une maladie chronique. Le soutien ne se limite pas aux modalités du traitement : à chaque instant la personne peut être confrontée à un questionnement, à des angoisses et à des doutes qui en appellent à des réponses immédiates. Au sein de l'institution comme au domicile du patient, les équipes soignantes savent ce que représente une prise en charge globale qui remet en cause la distance professionnelle et implique dans un rapport d'intimité et de proximité qu'il est souvent délicat de gérer d'une manière pleinement

satisfaisante. Le *burn out* des soignants indique plus que tout commentaire, les efforts que requiert un soutien humain de qualité.

Certes, le sida nous interroge, nous interpelle. Plus encore il nous soumet et nous expose aux devoirs de qualifier et d'impliquer les valeurs morales que nous souhaitons investir et assumer au service des personnes malades et plus généralement de la société. En d'autres termes, ce défi bien compris représente un enjeu d'humanité qu'il convient d'assumer résolument à travers des actes qui témoignent de notre souci de l'autre et de notre volonté d'engagement avec lui. Dès lors, les droits de la personne pourront être envisagés comme des principes inaliénables et des références indispensables à l'exercice de nos responsabilités.

ACCUEIL

Pr Emmanuel Hirsch

Président de l'association Arcat-sida

Je donne la parole à M. Alain Aragues, directeur général des laboratoires DuPont Pharma, partenaire de ce colloque. Je le remercie de cet important soutien qui témoigne de son investissement personnel dans ce champ d'action et de réflexion qui nous rassemble.

M. Alain Aragues

Directeur général des laboratoires DuPont Pharma

Aux patients d'être toujours mieux traités

Les laboratoires DuPont Pharma sont très honorés de pouvoir apporter leur soutien à ce colloque et à cette initiative toute particulière conjointe d'Arcat-sida et l'ANRS. La raison est simple. Nous considérons que notre responsabilité en tant qu'industriels du médicament va bien au-delà de la simple mise à disposition de spécialités pharmaceutiques et qu'elle est aussi de collaborer et de participer à l'organisation de programmes et de manifestations comme celle d'aujourd'hui.

Nous sommes un laboratoire de recherche et nous participons depuis peu mais très activement à la découverte et au développement de nouvelles thérapeutiques. Le VIH-sida est un des axes de recherche prioritaire dans notre entreprise. C'est aujourd'hui notre plus gros budget de recherche.

La recherche dans le sida et dans le VIH est aujourd'hui submergée d'informations. Je rebondirai sur ce qu'a dit M. Emmanuel Hirsch. Les enjeux sont scientifiques. Ils sont également économiques. Les deux sont devenus terriblement importants. Vous avez mentionné qu'il existe aussi un partage de responsabilités entre l'industrie, les autorités de tutelle, les organismes de recherche, les cliniciens, le milieu associatif et les patients infectés par le VIH. Le rôle et les objectifs de ces acteurs sont en général partagés. M. Emmanuel Hirsch a demandé de ne pas user de la langue de bois. Je crois qu'il faut également préciser qu'ils peuvent être parfois contradictoires. Ce qui veut dire que, dans un tel contexte, seul le respect de l'éthique peut permettre à la recherche de progresser rapidement – et je crois que ce sera un thème important dans les débats d'aujourd'hui – ; au savoir et à l'information d'être partagés, diffusés objectivement, correctement, en utilisant les bons canaux ; enfin, surtout – et je crois que c'est la finalité – aux patients d'être toujours mieux traités.

Ces différents aspects seront largement débattus et abordés aujourd'hui, j'en suis certain. Je voudrais souhaiter une pleine réussite à ce colloque.

Pr Emmanuel Hirsch

Arcat-sida

M. Jacques Salvator représente le Conseil régional d'Île-de-France qui nous fait l'honneur de nous accueillir dans son enceinte. Il sera le messager de notre reconnaissance auprès du président Jean-Paul Huchon et de la vice-présidente Francine Bavay. Nos relations avec le Conseil régional sont d'une grande qualité ; nous y sommes particulièrement sensibles. Les initiatives développées par le Dr Didier Jayle et son équipe au sein du CRIPS (Centre régional

d'information et de prévention du sida) constituent pour nous une incontournable et précieuse référence.

M. Jacques Salvator
Conseil régional d'Île-de-France

Égalité d'accès aux soins

Je serai votre messager auprès de la vice-présidente responsable des affaires sociales et des questions de santé, Mme Francine Bavay, et du président de la région Île-de-France, M. Jean-Paul Huchon. Ce matin, je suis leur messager puisque ni l'un ni l'autre n'ont pu se dégager. Je crois que l'un et l'autre le regrettent. En leur nom, je vous adresse le salut des conseillers régionaux à votre initiative. C'est, je suppose, le premier salut que vous entendez de la nouvelle majorité régionale qui ne fait, dans ce domaine, que poursuivre l'œuvre qui avait été entreprise avant nous.

Je crois que la région Île-de-France s'est toujours illustrée dans un soutien relativement cohérent et permanent à l'ensemble des associations qui luttent contre le sida, puisque l'un de nos confrères, M. Jean-Luc Roméro, a créé une association qui est maintenant d'audience nationale, qui s'appelle « Élus locaux contre le sida ». Je crois que c'est à cette occasion que je vous ai rencontré pour la première fois. J'espère que nous perpétuerons cette initiative. Nous l'aidons pour lui donner une ampleur encore plus importante.

La région est directement concernée à travers le Crips qu'elle dote de 16 millions à 20 millions de francs, selon que l'on intègre les actions menées dans les lycées ou non. Nous voulons développer cette structure, en élargir le conseil d'administration qui a des ambitions renouvelées et qui devrait, dans l'avenir, être encore plus responsable devant les tâches qu'on lui assigne.

Au-delà de cet aspect bien particulier, la région intervient aussi en ce qui concerne la prise en charge des problèmes sociaux : logements, appartements thérapeutiques, tout ce qui peut être mis à disposition des malades pour que les soins soient prodigués dans de bonnes conditions.

Un sujet intéresse beaucoup la région, pas simplement dans ce domaine : celui de l'égalité d'accès aux soins. Nous nous ressentons comme la collectivité locale qui, dans une certaine mesure, doit assumer devant les citoyens d'Île-de-France, l'égalité d'accès aux soins. L'égalité d'accès et l'égalité de qualité. Je crois que cela rejoint l'une de vos préoccupations. Nous n'en avons pas les compétences institutionnelles. C'est une compétence que nous tentons de forger, Francine et moi. et qui nous semble avoir de l'avenir en perspective. Parce que nous sommes la seule collectivité locale à pouvoir l'assumer, parallèlement aux structures institutionnelles que sont les agences régionales d'hospitalisation, par exemple.

Un autre sujet nous concerne très directement : l'équité dont vous avez parlé pour que l'ensemble des citoyens de ce monde puissent bénéficier des résultats de la recherche. Nous y sommes très sensibles puisque, au travers de nos actions de coopération décentralisées, nous avons bien sûr des contacts extrêmement étroits avec des pays d'Afrique et cette question nous est sans cesse posée. La coopération décentralisée aujourd'hui, c'est l'eau, la nourriture, les bâtiments publics mais c'est aussi de plus en plus la santé, notamment les soins apportés aux malades atteints du sida en Afrique. C'est en combat sur lequel nous allons nous retrouver dans l'avenir et qui devrait monter en puissance, en importance et surtout en pertinence et en cohérence.

IDENTIFIER ET ANALYSER LES ENJEUX

Dr Roland Landman

Arcat-sida

Nous allons entrer dans le vif du sujet. Si nous avons tous des préoccupations concernant les pays en voie de développement, ce n'est pas directement le sujet du débat. Nous allons essayer de nous focaliser sur la recherche thérapeutique et ses enjeux éthiques, telle que nous la vivons en France depuis de nombreuses années déjà.

Je demande à un homme de grande expérience, M. Claude Bazin, d'ouvrir ces travaux, puisqu'il a vu toute cette évolution thérapeutique, en tant que clinicien et en tant qu'investigateur. Je pense qu'il pourra bien situer les enjeux de nos préoccupations.

Pr Claude Bazin

CHU de Caen

L'éthique, une préoccupation de tous les praticiens

Je remercie les organisateurs de colloque parce que, comme l'a rappelé M. Emmanuel Hirsch, l'existence, d'emblée, d'un dialogue entre les médecins, les chercheurs et les associations fait que nous sommes dans un contexte tout à fait favorable pour évoquer des questions d'éthique qui intéressent probablement beaucoup d'autres aspects de la pathologie.

Une autre raison, regrettable celle-ci, c'est qu'il n'y a pas de modèle animal à cette affection. La recherche clinique s'est trouvée projetée au premier plan et elle est indispensable à l'évolution des connaissances.

Enfin, il y a une dimension extra-médicale à cette maladie qui fait qu'elle interpelle d'autres disciplines : sociologie, philosophie... et il y a aussi des problèmes socioéconomiques et politiques. Peut-être le XXI^e siècle verra-t-il les questions de santé entrer dans la dialectique politique. Il est certain que tout cela est favorable à un débat très large.

Un autre intérêt de ce colloque est sa contribution à faire de l'éthique une préoccupation de tous les praticiens. Il est vraiment très important de porter l'éthique au cœur même de la pratique. Bien sûr, tous les médecins ont une éthique mais, à partir du moment où l'on soulève un certain nombre de questions, il est possible d'approfondir nos préoccupations et surtout les ouvrir à d'autres éclairages : philosophiques, juridiques... qui me paraissent très importants pour la richesse du débat, et amènent ainsi à une prise de conscience progressive, parce que je pense que, dans les décades à venir, les préoccupations éthiques seront incontournables dans nos pratiques quotidiennes.

Les questions posées par les essais sont extrêmement nombreuses. Je n'évoquerai ici que celles qui touchent véritablement à la pratique et auxquelles, au moins pour certaines d'entre elles, cette journée peut apporter une réponse.

Sommes-nous toujours objectifs ?

Déjà, dans le colloque singulier entre la personne malade et le praticien, il y a l'objectivité de l'information. Je dois faire un aveu : tout en essayant d'être

honnête ou le moins malhonnête possible, il est certain que nous ne sommes pas toujours très objectifs dans l'information que nous apportons à la personne malade, parce que nous pensons que l'essai peut lui être bénéfique. Je crois qu'il faut un effort constant dans l'objectivité de l'information et, bien entendu, ne pas acheter la participation par la promesse d'un bénéfice qui est, par définition, aléatoire. Il y a eu des dérives. Cela a été le cas de l'essai « Trilège » auquel beaucoup de personnes ont voulu participer parce que, en toile de fond, il y avait un allègement du traitement et l'on a bien vu que ce sont souvent les personnes qui n'étaient pas dans le groupe allégé qui ont réduit elles-mêmes leur traitement. Il faut, bien entendu, rejeter toute proposition qui serait une perte de chance pour le malade –, j'évoque ici éventuellement le placebo. Dans certains essais, le placebo ne se discute pas, il est indispensable, dans d'autres, il ne doit pas être placé là pour des raisons méthodologiques ; l'intérêt du malade est supérieur à la méthodologie.

Il ne faut pas oublier, quand nous sommes responsables d'un centre, de savoir ouvrir les essais à toutes les personnes et de n'avoir aucun a priori. C'est le mérite de M. Jean-Paul Moatti à Marseille d'avoir attiré l'attention sur la qualité de suivi de patients usagers de drogues qui, a priori, pouvaient être rejetés comme n'étant pas très fiables et qui, en fait, se sont avérés l'être au cours du temps, dans le déroulement des essais.

Le respect des personnes engagées dans l'essai

La multiplication des essais ne doit pas conduire à leur banalisation. Il faut honorer l'engagement des personnes volontaires. Le retard aux conclusions, par exemple, parce que les inclusions ont été beaucoup trop échelonnées dans le temps. Ceci s'est vu dans des essais où les inclusions se sont faites très lentement et où les premières personnes engagées dans l'essai ont souffert de ne pas avoir les conclusions plus tôt. Le retard au retour des examens, parce qu'ils sont centralisés, pénalisent la personne qui participe à l'essai par rapport aux autres consultants. Nous pourrions multiplier ces exemples. Ils me paraissent très importants. Il y a là une sorte de rupture dans le contrat, de non-respect de la personne qui s'est engagée dans l'essai. Et ces petites bavures, si je prends un langage un peu policier, peuvent donner une connotation négative à l'ensemble des essais.

Dans le choix même de l'objectif, il y a une exigence scientifique. Nous sommes dans une pathologie dont la connaissance est imparfaite – c'est une évidence – et aussi très évolutive, ceci nécessite donc, lorsque l'on débute un essai, de réunir toutes les données disponibles et, éventuellement, de savoir renoncer à un essai pertinent il y a quelques mois mais qui ne l'est plus au moment de le débiter ou parce que l'on sait, en tout état de cause, que la réponse attendue arrivera trop tard et sera caduque. Dans la définition des critères de jugement cliniques, par exemple, les délais sont tels que les réponses peuvent effectivement arriver trop tard. L'objectif est d'apporter aux personnes malades un bénéfice, à court, moyen ou long terme, ce qui autorise à faire des essais sur des volontaires sains, par exemple, pour lesquels il n'y a pas de bénéfice immédiat, mais qui s'inscrivent dans des bénéfices à long terme.

Il est nécessaire d'éviter les essais redondants, l'essai pour l'essai ou, quelquefois, l'essai pour une publication supplémentaire.

Vers plus de transparence et de vigilance

Il y a le choix de l'objectif et l'impact financier. Il y a effectivement les exigences du marché. Il y a la nécessité d'obtentions des critères d'AMM pour les industriels. Il y a aussi le verdict des analystes financiers. C'est une réalité de

notre monde, il ne faut pas l'oublier. Cela peut aboutir à des essais d'intérêt scientifique relativement limité. Par exemple l'évaluation d'un antiviral à seize semaines n'a pas grand intérêt dans la connaissance d'une maladie de longue durée, en revanche, cela peut permettre l'obtention de l'AMM. À ce moment-là, il faut le dire et bien placer cet essai comme celui d'une molécule et ne pas le recouvrir d'un pseudo vernis scientifique.

On peut aller plus loin. Il y a des essais qui comportent des associations « incestueuses » entre les molécules d'un même laboratoire. Il est évident qu'il va falloir être très vigilants, surtout lorsque l'on observe les grandes concentrations actuelles, ne pas donner la préférence à de telles associations par rapport à d'autres qui pourraient être plus efficaces. Il est même possible d'imaginer une distorsion de l'objectif à l'encontre de l'intérêt de la personne malade. Par exemple, le choix entre une association de molécules simple à prendre, très confortable, *versus* une autre association un peu moins confortable mais plus efficace. Il est évident que l'impact du confort sur les lois du marché sera beaucoup plus important que le bénéfice médical à long terme, il faut en avoir conscience. Les médecins et les scientifiques doivent être là les garants et prendre leurs responsabilités. Il est nécessaire de réfléchir à l'indispensable équilibre entre l'exigence scientifique, l'intérêt des personnes malades et la contrainte financière. En effet, il n'est pas non plus impossible de voir des essais, sans beaucoup plus d'ambition que l'essai lui-même, promu par des organismes dont c'est la raison financière d'exister. Je crois que dans ce domaine aussi, il faut être vigilant.

S'adapter aux besoins des populations

Le dernier aspect est l'objectif pris dans un contexte socioculturel et politique particulier. Il faut, en effet, me semble-t-il, adapter – c'est l'option prise par le président de l'ANRS – les essais aux besoins des populations, en respectant leur culture. Cela amène probablement à des essais qui ne répondent peut-être pas toujours aux critères scientifiques leur donnant droit à publication, mais c'est aussi une forme d'impérialisme que d'imposer ou de ne pas réfléchir à des essais qui sont inadaptés aux besoins locaux, soit dans la façon de les mener, surtout dans les conclusions auxquelles on pourra aboutir et que les populations locales n'auront aucun moyen d'appliquer.

Une part d'inconnu

Voilà les quelques réflexions que je voulais faire. On pourrait multiplier les exemples ; tous concourent à nous demander sans cesse plus d'exigence. Il y a trois points importants que vous connaissez tous : d'une part les essais cliniques sont indispensables à la progression des connaissances et des traitements – et plus spécialement dans cette affection que dans une autre –, tout essai comporte un risque – il faut le savoir et le dire, et là d'ailleurs est tout le mérite des volontaires – lié en partie aux limites de nos connaissances. Je ne prendrai qu'un exemple : tous les essais d'immunothérapie actuels avec l'IL2, probablement très prochainement par vaccinothérapie, pour lesquels je suis très engagé, comportent une part d'inconnu. À long terme, on peut toujours discuter de la survenue de maladie auto-immune, d'autres pathologies que nous ne connaissons pas... Nous ne savons pas. Il y a donc toujours, il ne faut pas l'oublier, un risque quand nous proposons un essai. Enfin, il ne faut pas ternir le volontariat des personnes malades et l'effort des chercheurs par des négligences, que j'évoquais précédemment, dans la façon de mener des essais ou par des compromissions qui risqueraient de pénaliser d'une façon générale la recherche médicale.

Que veut dire s'adapter aux besoins des populations ?

J'aimerais des précisions sur certains propos. M. Claude Bazin a dit : « Il faut s'adapter aux populations et pas nécessairement exiger que l'on puisse publier l'essai parce qu'il est fait dans ce but. » Veux-tu dire par-là que l'on peut faire quelque chose de moindre qualité scientifique pour les pays en développement ? Personnellement, je suis très hostile à cette façon de voir les choses. Je pense que nous devons à ces pays la même qualité scientifique. Ce qui ne veut pas nécessairement dire des choses très compliquées et très sophistiquées. Mais il faut que la qualité y soit sinon, à mon avis, ce n'est pas éthique du tout.

Pr Claude Bazin
CHU de Caen

Adapter l'essai aux besoins locaux

Je me suis mal exprimé. Je voulais dire que les objectifs doivent être parfaitement adaptés aux besoins locaux et aux moyens dont disposent les populations. Ceci passe par des objectifs quelquefois beaucoup plus simples. Si l'on prend l'exemple de la transmission materno-fœtale en Thaïlande, un essai a été mis en route comportant une prophylaxie qui n'était pas du tout celle offerte aux femmes en Occident mais cette proposition était adaptée aux besoins locaux.

Je suis tout à fait d'avis que la méthodologie doit rester extrêmement rigoureuse, sinon, nous arriverions à des conclusions fausses.

POLITIQUE DE RECHERCHES, INDEPENDANCE ET FINANCEMENTS

Pr Michel Kazatchkine
Agence nationale de recherches sur le sida

Rôle de l'ANRS

L'ANRS est très heureuse de s'associer à l'organisation de ce colloque, puisque, comme M. Emmanuel Hirsch l'a rappelé, les enjeux éthiques de la recherche clinique sont une préoccupation essentielle pour nous. Qui finance, selon quels critères, quelles sont les contraintes, qui arbitre ?

J'aimerais présenter brièvement l'ANRS et la façon dont la recherche clinique et les essais thérapeutiques sont décidés et financés à l'ANRS. J'aimerais surtout m'arrêter sur les difficultés que nous rencontrons.

L'ANRS est une structure unique en France et en Europe. Elle a été conçue par les pouvoirs publics, il y a un peu plus d'une dizaine d'années, pour répondre aux besoins urgents de l'épidémie. L'ANRS est un groupement d'intérêt public (GIP). C'est une structure provisoire qui est remise en cause pratiquement tous les trois ans. Ce GIP regroupe l'Inserm, le CNRS, le ministère de la Santé, le ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie ainsi que l'Institut Pasteur.

L'ANRS est unique par son statut, par son objet. Elle dispose d'un budget relativement confortable pour ce qui est de la recherche médicale, par rapport aux budgets que nous connaissons dans d'autres domaines de la recherche médicale. C'est aussi une structure originale par ses modes d'intervention.

L'ANRS intervient en finançant des contrats de recherche qui sont examinés par des comités experts, des bourses pré et post-doctorales. Elle a donc un rôle important dans la formation et à travers sa possibilité d'apporter un capital humain à la recherche clinique. On retrouve ce capital humain au bénéfice de la recherche clinique dans le financement des moniteurs d'études cliniques et des moniteurs d'études biologiques qui accompagnent les recherches qui se font sur l'homme.

L'ANRS finance et promeut les essais thérapeutiques et vaccinaux sur le VIH ainsi que les essais thérapeutiques dans le domaine du VHC en France. Elle apporte le soutien logistique à des laboratoires et à des centres cliniques pour la recherche clinique et la recherche biologique. À côté de cela, elle a un rôle important d'animation scientifique, d'animation et de communication avec la communauté des médecins et des chercheurs, mais aussi avec la communauté des patients, les associations et le grand public.

Qui décide ? Qui arbitre ?

Le directeur de l'ANRS engage les crédits après avoir recueilli l'avis expert des comités scientifiques, comme cela se passe toujours dans le monde de la recherche, également soumis aux règles de l'expertise par les pairs. Pour prendre ses décisions, il reçoit les conseils d'un ensemble d'experts : les membres du conseil scientifique de l'ANRS. Celui-ci a été totalement renouvelé et comporte plus de la moitié de membres étrangers à la France qui nous aident, maintenant, par un regard extérieur à nos activités. Le directeur soumet au

conseil d'administration composé des membres du GIP ses grands choix budgétaires, en particulier, pour le sujet qui nous concerne aujourd'hui, la part du budget que l'ANRS consacrera aux essais thérapeutiques, à la recherche clinique ou à la recherche dans les pays en développement.

Les priorités de l'ANRS

L'ANRS affiche des priorités. Ces priorités font toutes l'objet d' « actions coordonnées » qui sont une façon originale d'intervenir de l'ANRS. Ce sont des structures d'animation, de réflexion, de conception de projets, de dynamisation de la recherche qui regroupent les laboratoires, les équipes impliquées dans ces sujets que nous affichons comme prioritaires. Voici la liste des priorités actuelles de l'ANRS dont chacune fait l'objet d'une action coordonnée :

- L'action coordonnée 5 sur laquelle je reviendrai, puisque c'est celle qui coordonne les essais thérapeutiques.
- L'action coordonnée 7 qui s'occupe des cohortes – peut-être aurons-nous le temps, durant cette journée, de parler d'un sujet qui nous préoccupe beaucoup, à l'ANRS, qui est celui du lien qu'il devrait y avoir entre les cohortes et les essais. Il semble, dans notre réflexion, que les patients qui sont entrés dans des essais ou ceux qui sont entrés dans des cohortes sont dans des filières « verticales » et que, quelque part, nous perdons de l'information transversale sur des grands sujets comme l'immunothérapie, la primo-infection pour lesquelles nous menons à la fois des essais et conduisons des cohortes.
- L'action coordonnée 11 « virologie médicale » dont l'objet est de mettre en place les tests virologiques qui accompagneront la recherche clinique et les essais thérapeutiques.
- L'action coordonnée 12 « recherche dans les pays en développement ». Je crois qu'il est inutile de redire que c'est pour moi une priorité nouvelle particulièrement importante à l'ANRS.
- L'action coordonnée 14 consacrée à la recherche fondamentale mais particulièrement adaptée au débat d'aujourd'hui, puisque c'est l'action coordonnée dans laquelle les chercheurs travaillent à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Là aussi, nous avons fait des choix, compte tenu des forces scientifiques présentes en France. Nous avons choisi de travailler plus particulièrement sur la signalisation en aval des corécepteurs, sur les événements qui suivent la pénétration du virus et qui vont jusqu'à l'intégration de l'ADN dans le chromosome de l'hôte, sans mettre un effort particulier en France, par exemple, sur l'attachement du virus et les premières interactions de liaison car les Américains sont très en avance sur nous dans ces domaines.
- L'action coordonnée 19 qui regroupe les recherches vaccinales.
- L'action coordonnée 20 « recherches sur l'hépatite C ».
- L'action coordonnée 21 « homéostasie lymphocytaire ». Dans ces dernières années, nous avons appris par l'observation de ce qui se passe dans la restauration immunitaire et les progrès qu'on a faits dans la compréhension de la physiopathologie du déficit immunitaire, que nous pourrions probablement manipuler, au profit du patient, le système immunitaire au plan thérapeutique dans les prochaines années.
- L'action coordonnée 22 qui est née sous la pression du contexte de survenue, deux ans environ après l'introduction des trithérapies, des lipodystrophies et des complications métaboliques associées aux traitements antirétroviraux et qui est consacrée à ce thème.
- Enfin, l'action coordonnée 23 qui s'intéresse aux nouvelles méthodes de calcul de la prévalence et de l'incidence, dans le contexte actuel où les déclarations anonymes et obligatoires des cas de sida ne peuvent plus nous informer sur ces questions par rétrocalcul comme on le faisait auparavant, et à une époque où nous n'avons pas encore le bénéfice de la mise en place du nouveau système de déclaration anonyme de la séropositivité.

Les essais thérapeutiques

Le budget prévisionnel de l'ANRS en l'an 2000 est d'environ 270 millions de francs. Les essais thérapeutiques représentent presque un cinquième du budget de l'ANRS.

Toutes les recherches menées en France répondent aux contraintes et aux exigences de la loi Huriet. Pour ce qui concerne les pays en développement – mais ce n'est peut-être pas l'objet du débat d'aujourd'hui –, nous avons entamé une réflexion animée par M. Emmanuel Hirsch, pour sortir de la façon dont nous travaillions jusqu'à présent qui était de demander que tous les essais que nous ferions dans les pays en développement soient examinés par un CCPPRB français, un processus qui me paraît inadapté aux questions que posent les essais dans ces pays.

Pour ce qui concerne les essais thérapeutiques, l'ANRS a été très active dans les dix dernières années : 76 essais terminés ; 33 essais en cours qui portent sur les antirétroviraux, l'immunothérapie, la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, les infections opportunistes, les autres complications opportunistes de l'infection VIH. Pour ce qui concerne les études sur l'homme en général et les études qui relèvent de la loi Huriet et qui feront le débat d'aujourd'hui : des études physiopathologiques, des essais vaccinaux de phase 1 et de phase 1-2 – je parle ici des vaccins préventifs – et des recherches dans le domaine de l'hépatite C.

De nouvelles approches

Il est clair que nous devons évaluer les nouvelles approches thérapeutiques et que l'approche thérapeutique actuelle, dans la mesure où nous savons que les antirétroviraux ne permettront pas l'éradication du virus de l'organisme, est l'immunothérapie. L'ANRS débutera trois essais d'immunothérapie dans le premier trimestre de l'année 2000, deux chez des patients affectés chroniquement, l'un chez des patients en primo-infection. Pour le premier point, je crois que nous sommes véritablement dans notre mission de service public. M. Claude Bazin a parlé de l'évaluation de l'efficacité à court terme de certaines molécules et de la façon dont il fallait voir cette évaluation, à la fois dans sa nécessité et ses limites. Je crois que le rôle de la puissance publique est d'évaluer des stratégies, c'est-à-dire, contrairement à ce que peut être la priorité des industriels qui veulent prouver l'efficacité de leur produit contre un autre produit, ou contre un de leurs produits plus ancien, l'ANRS est là pour comparer des stratégies globales. Les trois domaines prioritaires que nous avons choisis sont :

- Quel traitement initial ? – question à laquelle nous n'avons toujours pas répondu à travers l'essai « Initio », même s'il peut être en partie discuté maintenant à la lumière de ce qu'a dit M. Claude Bazin sur la façon dont vieillissent les essais dans le contexte rapidement changeant de l'épidémie.
- Quand et comment changer de traitement ? – une question au cœur de notre pratique clinique.
- Et, enfin, la question urgente et difficile des réponses thérapeutiques à apporter aux patients en multi-échecs thérapeutiques.

L'action coordonnée 5 – sans entrer dans le détail – fonctionne avec un appel d'offres permanent. Un investigateur peut, à un moment donné, présenter un projet d'essai thérapeutique à l'AC 5. Ils sont aussi discutés en commission puis à l'AC 5 plénière. Et ces projets sont discutés avec le milieu associatif. Je pense en particulier à la discussion de la feuille de consentement destinée aux patients qui se fait toujours avec le groupe interassociatif TRT5.

Obstacles et difficultés

Après cette présentation très générale, je m'arrêterai sur les obstacles et les difficultés qui sont, pour moi, un des enjeux du débat d'aujourd'hui.

L'obstacle majeur à la recherche clinique et thérapeutique en France, c'est que la recherche clinique, et donc l'essai thérapeutique, ne relèvent pas de l'activité de soins. C'est le ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie qui finance l'ANRS et non celui chargé de la Santé. Dans notre philosophie de l'organisation du système de soins en France, les soignants sont chargés de soigner et ce sont des chercheurs qui sont chargés de faire de la recherche, y compris la recherche clinique et thérapeutique. Donc, l'essentiel du budget de l'ANRS étant une subvention du ministère de la Recherche, je ne vois pas comment celui-ci pourra, avec les coûts qui incombent aux promoteurs d'essais cliniques et de recherches thérapeutiques, assurer le financement de toutes les recherches de stratégie thérapeutique dans le domaine du VIH comme dans tous les domaines de la médecine. Tant que nous n'aurons pas considéré, dans notre pays, la recherche clinique comme une tâche de soins, nous resterons fortement limité dans notre possibilité de conduire des essais. Ce problème de structure est un problème de conception, de mentalités qui a figé une séparation entre le soin et la recherche que je trouve très regrettable.

Je ne suis pas forcément tout à fait d'accord avec tout ce qu'a dit M. Claude Bazin. Pour moi, un essai ne peut pas avoir un avantage ou un inconvénient. Si l'on pressent quelque avantage pour un essai, c'est qu'il est mal conçu. Un essai, – j'entends un essai randomisé –, est là pour répondre à une question dont on ne connaît pas la réponse, pour laquelle il y a probablement des avantages, probablement des inconvénients, peut-être l'un ou l'autre mais on ne sait pas quelle est la réponse. À partir du moment où l'on ne sait pas quelle est la réponse, proposer l'essai thérapeutique au patient est éthiquement le meilleur choix thérapeutique. Quand le médecin, devant une situation pour laquelle il ne sait pas comment faire, dit : « Je vais plutôt vous donner telle ou telle association de médicaments parce que je pense que ce n'est pas mal pour telle ou telle raison », cette attitude n'est pas éthiquement défendable s'il y a, face à cette même question, un essai thérapeutique auquel le patient pourrait participer.

Contraintes et limites

Parlons des « contraintes et limites », pour reprendre les termes utilisés par M. Roland Landman. Les contraintes, d'abord, c'est un budget limité et, encore une fois, tant que la recherche ne sera pas une activité de soins, le budget sera toujours extrêmement limité. Comment, à budget limité, faire des choix ? C'est notre problème permanent. J'ai mis entre parenthèses l'AC 5 et l'AC 22 pour illustrer par exemple le fait que les membres de l'AC 22 « complications métaboliques des antirétroviraux », souhaitent à tout prix que l'on mette en place des essais, par exemple de changement de traitement, qui permettraient de tester comment on peut modifier une trithérapie pour alléger la sévérité des lipodystrophies. Quelque part, ils entrent en conflit de financement, au sein de l'ANRS, avec les essais prioritaires qu'élabore l'action coordonnée 5 « essais thérapeutiques sur le VIH ».

Autre contrainte, celle des dérogations que nous demandons au ministère de la Santé, du fait des contraintes de la loi Huriet. Cette loi impose que le promoteur d'un essai finance tous les médicaments d'un essai. Autrement dit, pour nous qui concevons des essais de stratégie, cela signifie qu'il faudrait financer les nouveaux médicaments éventuels. D'ailleurs, en pratique, nous ne finançons pas ces nouveaux médicaments parce que, quand il y a de nouveaux médicaments dans un essai, heureusement, la confiance réciproque que nous

avons avec l'industrie fait que ces médicaments nous sont offerts. Mais nous devons financer tous les médicaments en AMM, c'est-à-dire tous les médicaments que, par ailleurs, le patient recevrait sur son ordonnance avec une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale. C'est un coût que nous ne pouvons évidemment pas supporter. Nous devons donc demander au ministère de la Santé une dérogation et demander que la Sécurité sociale prenne en charge les médicaments qui sont donnés aux patients dans le cadre d'un essai de stratégie et les médicaments qui sont déjà en AMM. Cette dérogation est très difficile à obtenir. Les conditions d'obtention sont toujours en débat. Dans les derniers mois, le ministère disait que la dérogation pourrait être accordée à la condition expresse que les résultats de cet essai ne puissent pas ensuite servir à un dossier d'AMM d'un industriel. Nous avons donc beaucoup de difficultés.

En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, j'ai souligné les relations de confiance qui se sont tissées entre l'industrie et l'ANRS dans les années précédentes. Cependant, j'aimerais ouvrir le débat aux difficultés que nous rencontrons.

Premièrement, en France, nous n'avons pas accès aux molécules en développement très précoce. Les essais de phase 2 se déroulent toujours aux États-Unis.

Deuxième difficulté, nous entrons nécessairement – et là, nous sommes au cœur du débat – lorsque nous lançons un essai de stratégie, dans une sorte de conflit d'objectifs car celui-ci pourrait être conduit au détriment de tel ou tel médicament dans une combinaison, alors que la logique d'un industriel est de conduire un essai à l'avantage de son médicament. Dans nos discussions avec l'industrie, ce débat est toujours en toile de fond dans la négociation.

Troisième difficulté, lorsqu'un médicament est limité en accès, par exemple un nouveau médicament, l'industriel a sa propre stratégie de développement qui va passer en priorité par rapport à nos logiques stratégiques. Je pense particulièrement à la situation que nous vivons maintenant avec les essais que nous voulons promouvoir, essais dits « de sauvetage », chez les patients en multi-échecs thérapeutiques. Nous n'arrivons pas à obtenir, pour ces essais, les nouveaux médicaments qui sont encore en phase 3 dans les laboratoires car ils sont, nous dit-on, en quantité trop insuffisante pour pouvoir être donnés. De fait, les stocks disponibles sont réservés par les laboratoires à la promotion de leur propre stratégie qui amènera cette molécule au développement et à l'AMM.

Le quatrième obstacle avec les laboratoires, contre lequel je m'élève, est la décision de ne pas donner les médicaments dans un essai de prévention de la transmission de la mère à l'enfant que nous entreprendrons en Afrique, avec la « logique » prétendue que cette firme ne veut pas mettre le doigt dans l'engrenage infernal du problème de l'accès aux soins dans les pays en développement.

Enfin, en dernière remarque, je dirais que nous avons une Europe insuffisamment construite. Les essais sont de plus en plus subtils, les essais thérapeutiques de plus en plus complexes. Il y a des questions pour lesquelles il nous faut beaucoup de patience dans un essai pour pouvoir y répondre. Les forces françaises tant financièrement qu'en terme de nombre de patients qui peuvent entrer dans un essai ne sont pas suffisantes. M. Claude Bazin a dénoncé les essais redondants. Il y en a malheureusement beaucoup en Europe. Je regrette personnellement que l'Europe ne soit pas suffisamment unie et que nous n'ayons pas, à l'échelle fédérale de l'Europe, une sorte d'équivalent des ACTG américains qui nous permettrait d'augmenter considérablement notre puissance dans les essais cliniques et thérapeutiques.

La mission de BMS

Quand M. Roland Landman m'a parlé de ce colloque, je n'avais pas vu le mot « recherche ». J'avais entendu « VIH et éthique » qui est un sujet particulièrement intéressant. Finalement, j'ai compris qu'il s'agissait des problèmes de recherche. C'est un sujet difficile et absolument passionnant. MM. Emmanuel Hirsch et Roland Landman dans leur introduction l'ont bien précisé : « C'est intéressant si, quand tu viens, tu ne fais pas de langue de bois. » Alors, je vais essayer de ne pas faire de langue de bois, dans la mesure du possible, et vous dire vraiment les réflexions que nous pouvons avoir. Je suis très conscient aussi que je parle en mon nom propre et que je représente BMS.

Je vais faire en sorte que l'industrie ne soit pas une contrainte ou un obstacle trop fort dans la poursuite de ces recherches. Je suis très lucide sur les difficultés que nous pouvons rencontrer de temps en temps.

Je réfléchissais à quelles étaient les caractéristiques, pour un homme de marketing dont la responsabilité est de faire fructifier l'entreprise, de la recherche et du VIH. Ce qui me frappe le plus, par rapport à l'ensemble des autres aires thérapeutiques dans lesquelles j'ai pu travailler, c'est la grande synergie qui existe entre les chercheurs, aussi bien universitaires qu'institutionnels, et au niveau des firmes. C'est pour moi très nouveau et très fort.

La deuxième chose et de plus en plus, c'est l'interdépendance des firmes, alors que la concurrence est de plus en plus forte. Il y a dix ou douze ans, il n'y avait pas du tout de problèmes de concurrence entre les firmes, par manque manifeste de molécules. Aujourd'hui, on est en train de voir se dessiner une certaine activité qui existe dans d'autres aires thérapeutiques comme le problème de l'hypertension ou de l'antibiothérapie. Et l'on voit apparaître aujourd'hui ce phénomène de la concurrence.

Le dernier point, c'est la rapidité. Je suis très impressionné, sur une pathologie qui est apparue, il y a une vingtaine d'années, des progrès et de l'évolution puisque maintenant plus d'une quinzaine de molécules sont à la disposition du corps médical. C'est exceptionnel et je me demande si un tel avancement de la recherche avec ses trois composantes : les universitaires, les institutions et les firmes, n'est pas unique dans l'histoire de la médecine.

Que peut dire BMS ? Je me suis dit qu'il était intéressant de vous montrer notre charte. Elle est publique, distribuée à tout le monde. Elle est dans son entier sur le site bms.com. J'ai choisi de prendre d'abord le titre de la charte, puis les deux chapitres qui me paraissaient très importants. Le titre est « La mission de BMS ». La mission générale de la charte est de prolonger et d'améliorer la vie des hommes en leur apportant des produits de santé et des soins personnels de la plus haute qualité. Cette mission couvre l'ensemble des activités de BMS.

Puis un certain nombre de messages s'adressent à différentes personnes. Certains s'adressent aux employés de BMS, d'autres à un certain nombre de personnes. Il y a celui des médecins. L'engagement de BMS est de faire en sorte d'apporter des molécules de qualité, une innovation et la recherche. De la même façon il y a un engagement à l'égard des actionnaires qui est aussi fort que celui à l'égard des médecins. Nous nous engageons à accroître la valeur de l'entreprise, grâce à une croissance profitable. Il est clair que les actionnaires vont investir dans une entreprise s'ils en tirent un profit. Dans un sujet comme celui-là, si on n'est pas extrêmement lucide sur ce point, on passe à côté de

toute la discussion. Tout notre exercice est de trouver le juste équilibre entre ce que nous devons apporter pour les patients, ce que nous devons apporter pour le corps médical, tout en étant reconnus comme les analystes financiers qui vont conseiller les investisseurs pour injecter des fonds dans notre firme.

En réfléchissant aux différentes questions que pose ce sujet et que pose M. Roland Landman, il y a quatre grandes questions :

- qui finance ?
- quels sont les critères ?
- quelles sont les contraintes ?
- qui arbitre ?

Qui finance ? Je répondrai à la fin avec qui arbitre ? Une question se pose peut-être avant la recherche et le sida : pourquoi une firme a décidé de se lancer dans la recherche en virologie et sur le sida. Je regrette beaucoup que M. Marcel Pappo ne soit pas là parce que sa firme, Glaxo-Wellcome, a une vraie paternité dans cette recherche et il aurait pu nous en parler. Finalement, peu de firmes ont décidé de se lancer dans cette recherche. C'est peut-être un des regrets en tant que citoyen français de voir que les firmes françaises ne sont pas représentées. Un pari a été pris par un certain nombre de firmes. Ce pari, au départ, était probablement dû à une volonté de répondre à la première question qui était d'apporter une solution au niveau des patients. Avec certainement sous-jacent : « Ça finira peut-être bien par payer un jour ». Je reviendrai sur le financement.

Intérêt du patient, intérêt de la firme

Quels vont être les critères ? Ils retombent sur cet équilibre permanent : intérêt du malade-intérêt du chercheur de la firme. Vous en connaissez tous un certain nombre. Souvent les chercheurs, dans une firme, sont issus du monde universitaire ou de la recherche institutionnelle et ils ont besoin de continuer à être reconnus dans ce monde scientifique. Ils vont aussi vouloir orienter des recherches vers des sujets qui vont leur permettre de continuer à communiquer dans des congrès scientifiques.

L'intérêt du corps médical est important. Quand la décision doit être prise, si nous nous rendons compte que cela n'apportera pas une innovation pour le corps médical, ce sera fortement discuté. Et, encore une fois, l'intérêt des actionnaires est pris en compte à chaque fois pour voir si cela aura un impact au niveau du financement.

Je vais passer à la véritable réflexion sur les contraintes pour revenir aux arbitrages. Les contraintes sont multiples. Elles sont de trois grands ordres. Tout d'abord le temps. Pour le temps, il y a plusieurs notions. Un sujet est extrêmement douloureux que vous connaissez bien mieux que moi et dont M. Michel Kazatchkine a parlé : le problème des patients en échappement. Il y a une véritable course à la montre qui, sur le plan du développement et de la recherche, exige aussi de respecter un certain nombre de sécurités et un certain nombre de règles. Là, il y a une dualité permanente. Un mot a été dit précédemment à propos des essais : un essai doit répondre à une question dont on ne connaît pas la réponse. Je ne suis pas sûr qu'au niveau de l'enregistrement, on ait cette même philosophie de l'essai thérapeutique. Les contraintes que l'on nous demande pour enregistrer un médicament sont assez fortes et de temps en temps nous demandent de fournir des résultats aussi bien cliniques que virologiques qui nécessitent du temps. Cela ne me choque absolument pas parce que je pense qu'au contraire, dans le cadre du développement de la recherche pour le VIH, il y a eu peut-être un abus en voulant aller trop vite. Et nous ne sommes pas sûrs aujourd'hui de tous les effets

à long terme de nos médicaments. Face à une maladie qui était aiguë, l'importance était d'agir très vite, et maintenant tout le monde se rend compte qu'il y a des effets secondaires de plus en plus importants. C'est aujourd'hui un des soucis majeurs de BMS et un des axes sur lequel la recherche travaille le plus. Quand nous voulons mettre une molécule à disposition, nous nous posons maintenant des questions qui peuvent la retarder, à cause des effets secondaires car il est très difficile de prévoir à terme ce qui peut se passer.

Retour sur investissement : c'est très lié avec ce que je viens de dire, une firme anglo-saxonne et américaine en particulier est extrêmement vigilante avec le problème des *lawyers* (avocats). Compte tenu de ce qui s'est passé dans d'autres aires thérapeutiques, par exemple avec un médicament amaigrissant commercialisé par une firme américaine, *Americanum product*, au nom d'une firme française et qui a entraîné beaucoup de problèmes, vu les effets secondaires. Ceci fait que maintenant, nous voulons être sûrs de ce qui va se passer pour la suite. Ce sont donc des contraintes importantes.

Qui arbitre ? Qui finance ?

L'arbitre est celui qui finance. Je ne peux pas dire comme M. Michel Kazatchkine que c'est le directeur qui décide mais je crois qu'à terme, c'est quand même le président de notre groupe. Des budgets sont alloués. Un budget important pour une firme comme la nôtre, de plus d'un milliard de dollars, est alloué à la recherche. Et c'est le président de notre institut de recherche qui va allouer lui aussi en fonction des aires thérapeutiques. À l'intérieur des aires thérapeutiques, on descend en cascade. Je peux parler de ce qui me concerne et de ce dont je suis témoin : les discussions dans une filiale avec le département médical, pour savoir si on a intérêt à allouer les budgets sur un essai ou sur un autre. C'est vrai que nous n'aimons pas trop donner des fonds pour pousser un essai qui va montrer que notre molécule n'a aucun intérêt ou n'est pas bonne. Ceci étant dit, de plus en plus, nous essayons, au niveau de l'ensemble des effets secondaires que l'on peut observer, de pousser la recherche très fortement sur ces axes. Mais, là aussi, le département médical a un budget qui le limite. C'est un choix d'entreprise car le développement est prioritaire. À partir du moment où le développement est prioritaire, c'est pour amener une molécule. C'est sûr qu'il y a un problème d'hommes, des hommes qui vont se consacrer au développement.

Dans un département comme le nôtre, au niveau médical VIH, il y a deux grandes priorités aujourd'hui (je pense que bientôt, nous aurons de bonnes nouvelles) : sur le développement et l'enregistrement d'une nouvelle forme de Videx® qui va permettre d'être une véritable innovation et amélioration dans le traitement, et sur le développement d'une antiprotéase. Notre département médical est focalisé là-dessus. C'est extrêmement important pour eux.

Je voudrais simplement dire aussi ce qui se fait – puisque cela a été abordé – sur le problème des fonds et des médicaments dans un essai – ce sera peut-être l'occasion d'une discussion, ce n'est pas de la recherche, c'est peut-être plus du développement. Dans un certain nombre d'essais dont BMS n'est pas promoteur, on peut observer et on peut avoir une réflexion sur les demandes. Quand M. Michel Kazatchkine parle de l'essentiel besoin de faire des essais de stratégie, où il faut accepter le risque de montrer que peut-être la molécule est moins intéressante dans cette étape de la maladie par rapport à d'autres, je crois que, pour nous, même si ce n'est pas simple à certains moments, c'est une véritable volonté et c'est un des moyens de faire avancer la prise en charge. Je pense qu'à notre niveau, on peut réussir à faire certaines choses. En tant que filiale d'une firme américaine, nous avons un rôle important, en interne, de *lobbying*, de pouvoir favoriser les rencontres et les contacts au niveau de notre institut de recherche. Mais je pense que ce sont des choses qui peuvent évoluer.

Très franchement, j'ai le sentiment que ces choses vont dans la bonne direction, même si nous avons toujours en permanence dans notre tête, – je reviens à la notion de « qui finance ? » – qu'il faut un retour sur investissement.

L'engagement d'une firme

J'ai été un peu intrigué par la phrase de Nietzsche qui a été mise en exergue par M. Emmanuel Hirsch sur ce colloque : « Être responsable, c'est tenir ses promesses. » N'étant pas chercheur moi-même, je ne connais pas mais j'ai le sentiment qu'en recherche, c'est tellement aléatoire... Peut-on vraiment faire des promesses ? Je ne voudrais surtout pas m'élever très au-dessus de ma condition et m'approcher de grands philosophes, mais j'ai toujours été habitué à ce que l'on me dise : « Les promesses ne valent que pour ceux qui les entendent. » Et l'on pourrait imaginer au contraire qu'être responsable, c'est de ne pas faire de promesses. Mais ce n'est pas ce que je pense. Je suis beaucoup plus proche d'un poète qui est René Char dont je voudrais lire une phrase qui me paraît très importante et qui, pour moi, peut approcher l'engagement d'une firme : « Tiens vis-à-vis des autres ce que tu t'es promis à toi seul, là est ton contrat. »

Dr Roland Landman
Arcat-sida

Mise à disposition de médicaments dans le cadre de la recherche

Je voudrais que Mme Hélène Sainte-Marie, de la Direction générale de la santé réponde à une préoccupation que vous avez soulevée tous deux : cette mise à disposition de médicaments dans le cadre de la recherche qui pose un problème assez particulier à la France, qui ne se pose pas dans d'autres pays et qui complique *de facto* les relations entre l'industrie et le secteur public de la recherche. Je pense que nous devrions bien réfléchir à ce problème très pratique et très concret, ce qui permettrait de clarifier la situation.

Mme Hélène Sainte-Marie
Direction générale de la santé

Des dérogations sont-elles possibles ?

Je suis actuellement adjointe au sous-directeur de la pharmacie à la Direction générale de la santé. Ce dossier dont M. Michel Kazatchkine a parlé au titre des difficultés actuelles nous préoccupe et nous occupe effectivement beaucoup, puisque, après qu'un certain nombre d'essais ont fait l'objet de demandes de dérogation de manière isolée, j'ai repris personnellement la charge de ce dossier pour essayer de mettre au point une procédure qui nous permettrait de sortir des difficultés en question.

Il faut bien voir que nous sommes dans le cadre d'une législation qui prévoit la fourniture gratuite, par le promoteur, des médicaments qui sont utilisés dans les essais. Dans le cas des essais présentant un intérêt de santé publique, cela peut paraître un peu curieux, dans la mesure où cela est de nature à alourdir de manière indue le budget de l'essai. La réflexion a commencé avec des demandes concrètes qui ont été soumises par l'ANRS pour avoir une dérogation à ce principe de fourniture gratuite par le promoteur, assortie d'une demande de prise en charge, par l'assurance maladie, des médicaments considérés.

Je voudrais dire un mot sur les difficultés dont il a été fait état pour obtenir ces dérogations. L'administration centrale, a priori, n'est pas faite pour analyser et

traiter des demandes de décisions particulières qui sont en contradiction avec tout ou partie de la réglementation. Immédiatement, les services concernés se posent des questions de précédent : va-t-on porter atteinte à tel ou tel principe ? Dans quelle mesure sera-t-il logique et légitime de continuer à prendre des décisions de ce type – en admettant que l'on ait pris une décision positive. C'est ce qui explique en partie que les décisions apparaissent aujourd'hui comme longues et extrêmement délicates.

Les services concernés sont la direction des hôpitaux, celle de la Sécurité sociale, et la Direction générale de la santé (DGS). Dans ce genre d'affaires, la DGS est généralement le pivot, le coordonnateur et aussi celui qui incite à avancer dans un sens qui soit favorable à la santé publique. Mais, bien évidemment, elle doit convaincre, en particulier la Direction de la Sécurité sociale qui est le gardien du temple des finances, et qui a une attitude, par rapport à différents principes qui sont susceptibles, même d'une manière extrêmement indirecte, de porter atteinte aux finances de l'assurance maladie, parfois un peu difficile à assouplir.

Rôle de la Direction de la Sécurité sociale

L'une des difficultés majeures qu'il a fallu lever au début du traitement de ce dossier a été de faire comprendre à la Direction de la Sécurité sociale que, pour l'essentiel, les médicaments dont il s'agit sont des médicaments déjà évalués et autorisés et qui seraient pris en charge pour les patients s'ils les prenaient en dehors de l'essai. Pour les gens qui pratiquent les essais et qui côtoient les malades, cela peut paraître une évidence limpide. En l'occurrence, dans le cas précis, peut-être est-ce parce que nous l'avons appelée « demande de dérogation » à l'origine ? Cela ne me paraissait, à la limite, pas un vrai sujet. Je vais dire ensuite pourquoi cela en est devenu un. J'ai l'impression que l'on aurait pu résoudre cela de manière assez simple. Mais dans la mesure où le sujet est extrêmement intéressant et pose des questions sur lesquelles je crois qu'il faudrait que nous ayons des réponses durables, nous avons continué à le traiter sous l'angle de la dérogation et à nous demander s'il ne faudrait pas modifier les textes pour que ce qui apparaît comme une dérogation devienne une règle applicable dans un certain nombre de cas précis.

Modifier la réglementation

Les dernières décisions qui ont été prises, notamment celle concernant l'essai « Initio », étant donné l'importance qu'avait pris le sujet, relevaient du cabinet de Mme Aubry. Cela a été assez long parce que nous avons fait trancher le cabinet sur le principe de la modification de la réglementation, en même temps que sur la décision concernant l'essai « Initio ». L'objectif que nous avions, était aussi, dans l'attente de la modification de la réglementation, de mettre au point une procédure qui serait plus rapide parce qu'il serait admis qu'elle est reproductible, ce qui n'était pas le cas jusqu'ici. C'est ce à quoi je m'efforce personnellement, en ce moment.

Je vais dire à quel stade nous sommes arrivés, sachant que nous n'aurons sûrement pas le temps d'entrer dans le détail des questions qui risquent d'être posées. J'invite d'ailleurs à cet égard M. Michel Kazatchkine à profiter de la période dans laquelle nous entrons, c'est-à-dire où les principes et les modalités que je vais exposer sont acquis, de manière à pouvoir, avant que les textes détaillés soient sortis, régler tous les problèmes que nous n'aurions pas encore réglés aujourd'hui.

Nous nous sommes d'abord posé des questions sur le bien-fondé de la démarche. Je crois qu'il n'y avait guère de doutes : même si le champ

d'application du nouveau dispositif a donné lieu à débat, il existe bien des essais sur lesquels l'initiative des industriels a priori n'existe pas, étant entendu que nous n'avons pas l'intention d'ouvrir une brèche consistant à dire : « Messieurs les industriels, abstenez-vous, l'État prendra le relais. » Mais je crois qu'il y a des essais pour lesquels il y a des raisons objectives qui expliquent l'absence d'engagement ou de motivation à s'engager de l'industrie et qui justifient donc qu'au moins pour la partie des dépenses correspondant au prix des médicaments, ce soit la collectivité qui les prenne en charge.

Deuxième principe : la « carence » de l'initiative privée, la nécessité de santé publique des essais et troisième principe : le fait de dire que la plupart des médicaments sont déjà finançables par la collectivité.

Ce sont ces considérations qui nous ont conduits à promouvoir le nouveau dispositif auprès des cabinets de Mme Aubry et de Mme Gillot qui a pris une décision positive de principe sur la prise en charge des médicaments dans le cadre du respect d'un certain nombre de critères que je vais essayer d'expliquer.

Essais de stratégie thérapeutique et essais de suivi des effets à moyen terme et à long terme

En ce qui concerne l'intérêt de santé publique de l'essai, nous visons deux types d'essais. Les essais de stratégie thérapeutique dont a parlé M. Michel Kazatchkine et des essais de suivi des effets à moyen terme et à long terme pour lesquels il y a une durée prévisible relativement dissuasive pour l'industrie et pour lesquels on peut aussi imaginer qu'on aurait l'intention de suivre des familles de produits, voire des classes thérapeutiques et donc, on voit bien qu'on n'est pas du tout dans le cadre des essais qui sont promus par l'industrie. Pour les essais de stratégie thérapeutique, nous avons des exemples faciles à comprendre et cela a été assez rapide d'obtenir gain de cause. Pour les essais de suivi à moyen et long termes, cela a été nettement moins évident, mais le principe en est acquis désormais.

Le deuxième critère, c'est que le promoteur soit un organisme public de recherche, soit un établissement public de santé, soit un établissement public tout court. Ces derniers termes pouvant suggérer l'idée que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pourrait, le cas échéant, peut-être, elle-même promouvoir notamment le deuxième type d'essais dont j'ai parlé, du suivi des effets à moyen et long termes. Pour l'instant, nous en sommes au stade de la prospective, mais nous ne voulions pas exclure cette possibilité.

Prise en charge des médicaments par l'assurance maladie

En ce qui concerne les médicaments pris en charge dans les essais en question, nous avons effectivement eu un débat qui est le suivant : il n'y a très vite plus eu de doute – et c'était une des raisons qui fondait la légitimité du projet – pour les médicaments avec AMM ; il n'y en a pas eu très longtemps pour les médicaments faisant l'objet d'ATU de cohorte. En revanche, nous avons eu un débat sur la possibilité d'inclure dans le dispositif de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments qui seraient à un stade plus précoce de leur développement. C'est vrai que l'on peut discuter. En général, dans le partage du financement de l'étude, les laboratoires fournissent gratuitement, dans les essais, les médicaments qui sont à un stade relativement précoce du développement. Néanmoins, dans la mesure où il s'agit essentiellement d'essais dont l'objectif n'est pas, même si cela peut être une retombée dans certains cas, de faire progresser le dossier d'AMM des produits, il a semblé à certains d'entre nous qu'il était de nature à mettre en échec certains essais, d'exclure de la

procédure dérogatoire des médicaments qui seraient à un stade moins avancé de leur développement que l'ATU de cohorte. Dans un premier temps, nous avons essayé de résoudre la difficulté d'une manière « administrativo-bureaucratique ». Nous avons dit : « si nous en avons vraiment besoin et que le laboratoire ne veut vraiment pas les fournir gratuitement, nous allons donner aux malades des ATU nominatifs ». Donner à chaque malade une ATU nominative est une procédure extrêmement lourde pour le prescripteur et, en fait, cela n'a pas grand sens. À partir du moment où les malades sont inclus dans l'essai, où les médicaments sont dans le cadre de l'essai, on n'a évidemment pas besoin des ATU en question. Il est donc assez absurde de se coller une procédure administrative sur le dos, alors que l'approbation, par l'Agence, par l'Afssaps, de l'inclusion du médicament, dans les conditions prévues par le protocole de l'essai, suffit à ce que l'on puisse considérer qu'il est légitime que les patients aient ce médicament dans le cadre de l'essai, et donc, que ce médicament puisse, le cas échéant, être pris en charge par l'assurance maladie. C'est le stade ultime auquel la réflexion a pu aller.

Il y a ensuite la question de la relation avec les industriels dont les médicaments sont inclus dans les essais. Il est bien évident que ceci doit se faire dans la transparence la plus absolue et que les industriels devront être clairement informés des conditions – indications, posologie, etc. – dans lesquelles les médicaments seront utilisés.

Respect des conditions normales de la concurrence

Nous avons dû également résoudre le problème d'essayer de ne pas violer les conditions normales de la concurrence. Un certain nombre de questions se posent. D'abord des questions concernant le choix des produits, lorsqu'on a le choix entre plusieurs molécules de la même famille. C'est une question assez délicate que nous n'avons pas voulu trancher en contraignant les promoteurs des essais à élargir leur choix à plusieurs molécules concurrentes, parce que cela nous a paru une intrusion intolérable dans la liberté du promoteur. En revanche, il est évident que nous ne pouvons pas, dès lors que les pouvoirs publics interviennent d'une manière ou d'une autre dans le cadre de ces essais, créer des distorsions de concurrence. Ce point sera donc toujours examiné de la manière la plus attentive. Nous demanderons aux promoteurs de motiver leur choix lorsqu'ils seront amenés à ne pas inclure dans l'essai l'ensemble des médicaments similaires.

Le dernier problème en ce qui concerne le risque de distorsion de la concurrence était celui des suites éventuelles par rapport au dossier d'AMM. C'est vrai que, dans beaucoup de cas, il ne s'agit pas, a priori, de faire quelque chose qui soit de nature à profiter au médicament considéré. Il y a, pour le mieux, une certaine neutralité par rapport à cela. Nous poursuivons un objectif général d'éthique par rapport au patient, et de recueil, dans un souci de progrès des soins, de toutes les informations qui peuvent être recueillies, notamment dans ces essais de stratégie thérapeutique. Mais il est bien évident qu'il serait préjudiciable à l'ensemble des parties prenantes de ne pas pouvoir faire le lien si des informations étaient issues de ces essais et étaient susceptibles de faire progresser le dossier d'AMM dans un sens qui améliore la qualité des soins, puisque les modalités d'utilisation du produit sont elles-mêmes issues du dossier d'AMM.

De nouvelles procédures en préparation

En ce qui concerne les médicaments fournis gratuitement, qui faisaient l'objet d'une question récente de M. Michel Kazatchkine, je ne pense pas qu'il y ait d'obstacle majeur à ce que ces données soient fournies au laboratoire mais je

souhaite qu'on me laisse quelque temps pour en discuter avec les autres directions concernées et avec le cabinet.

En ce qui concerne les médicaments financés par l'assurance maladie, tout dépend de l'usage qui pourra être fait des informations. Si les informations sont suffisamment importantes pour entraîner une modification de l'AMM de nature à accroître le marché du médicament, l'idée serait que le laboratoire qui n'a pas fourni gratuitement le médicament dans le cadre des essais soit amené à ristourner le prix des médicaments à la Sécurité sociale. Nous allons encore faire des consultations sur ce dossier. Il nous a paru que c'était la manière la moins inéquitable de tirer les conséquences de ce principe de concurrence auquel nous ne voulons pas apporter la moindre entorse.

En ce qui concerne la procédure et les différents engagements que le promoteur sera amené à prendre pour obtenir ce label – nous sommes un peu dans la même philosophie que pour les médicaments orphelins, c'est-à-dire que nous aurons un label d'essai présentant un intérêt particulier de santé publique –, la procédure prévoit qu'il devra apporter, a priori, la démonstration de l'impact possible de l'essai sur la qualité des soins et s'engager à adresser à l'administration des rapports intermédiaires et les résultats finaux de l'essai.

Quand l'ensemble sera approuvé, nous essaierons de mettre en œuvre ces principes et cette procédure avec un guichet unique au niveau de l'administration qui sera la Direction générale de la santé. Nous sommes en train de nous réorganiser. Aujourd'hui, c'est le bureau des médicaments et des cosmétiques qui s'appellera probablement prochainement « bureau du médicament ». Il sera l'interlocuteur unique des promoteurs éventuellement concernés. Il sera chargé de faire le lien avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dont l'avis sera recueilli avant la validation du dispositif proposé par le promoteur et de faire le lien avec la direction des hôpitaux et avec la Direction de la Sécurité sociale. Étant entendu que c'est cette dernière qui se chargera d'avertir les organismes d'assurance maladie pour qu'il n'y ait pas de difficulté au niveau de la prise en charge des médicaments pour les patients inclus dans l'essai.

La mise en place complète de ce que je viens d'énoncer nécessite la modification de deux textes. D'une part, un texte réglementaire. Nous modifierons probablement soit l'article 2-038 du Code de la santé publique qui pose le principe de la gratuité, soit l'article 5-126 qui comporte déjà une possibilité de prise en charge à titre onéreux des médicaments pour essais, mais dans un cadre différent. Et il faudra également modifier un article législatif du Code de la Sécurité sociale pour permettre la prise en charge des médicaments inclus dans les essais à titre exceptionnel, et pour permettre aussi – ce qui n'est pas le cas aujourd'hui, bien que ce soit généralement fait, mais c'est un dossier que nous suivons par ailleurs – la prise en charge des médicaments bénéficiant d'une ATU.

Dans l'attente de ces modifications de textes, nous souhaitons – et je pense que nous obtiendrons le feu vert du cabinet – mettre la procédure en place de manière anticipée et recueillir les éventuels problèmes qui se poseraient encore.

Dr Roland Landman
Arcat-sida

Attention à ne pas trop compliquer la tâche

Même si c'était peut-être indirectement un peu éloigné du problème éthique, en tant que clinicien et investigateur, je suis, en vous entendant, un peu surpris de

voir que la question qui n'aurait pas due être posée l'a finalement été. Et l'on en arrive à un degré de réglementation qui est peut-être nécessaire. Mais j'ai un petit souci en me demandant si nous n'allons pas considérablement nous compliquer la tâche. Je suis encore une fois étonné de voir que, dans beaucoup d'autres pays, des médicaments qui ont une AMM laissent toute autorisation aux cliniciens, aux investigateurs potentiels de mener et de mettre en place des questions quelquefois extrêmement simples qui peuvent avoir un intérêt tout à fait immédiat pour le patient. Et comme le rappelait le Pr Loïc Guillevin récemment, dans un article, il avait été bloqué pour mettre en place un traitement dans le lupus où on lui demandait de payer le corticoïde. Cela le surprenait un peu parce que cela entraînait en contradiction avec toute sa pratique depuis vingt ans, où l'on demandait au médecin d'utiliser les médicaments qu'il utilise tous les jours et, cette fois, il devait rentrer dans des procédures réglementaires extrêmement complexes qui ne font qu'alourdir et compliquer bon nombre de choses. C'est vrai que, dans des recherches internationales ou qui ont des intérêts financiers majeurs, cela peut peut-être se discuter. Je me demande si cela peut répondre à la question que la recherche clinique « de base » et le soin sont souvent complètement liés. Si on transforme tous les soins en recherche clinique qui nécessite des procédures extrêmement complexes, je pense que cela va poser des problèmes de prise en charge à tout le monde.

M. Nicolas Dodier
Cermes

Qu'est-ce qu'une politique de recherche ?

Pour aborder cette discussion, j'aimerais revenir à la question : qu'est-ce qu'une politique de recherche ? Les deux termes ne font pas bon ménage, au sens où la politique et la science sont les deux éléments d'un couple qui pose des rapports très complexes, depuis longtemps. J'aimerais donc poser quelques questions sur ce que l'on attend, finalement, d'une politique de recherche. J'indiquerai, dans un premier temps, ce qui me semble, comme sociologue, les éléments importants de l'univers de la recherche thérapeutique dans le VIH celui-ci pose en effet un certain nombre de questions spécifiques en termes de politique de recherche.

Le premier élément, c'est qu'il s'agit d'un monde extrêmement entremêlé, au sens des liens qui existent entre les différents acteurs mobilisés dans la recherche thérapeutique. C'est-à-dire qu'on n'a pas d'un côté un monde de la recherche et, de l'autre côté, la société. On a des liens et des interdépendances très nombreuses entre des médecins, entre des membres de l'administration, entre des firmes, entre les malades et leurs représentants. Par ailleurs, ce monde est d'autant plus entremêlé que les changements de place des acteurs, dans différentes instances, sont là aussi constants. C'est-à-dire que ce sont les mêmes acteurs qui ont, à la fois, bien évidemment, des liens de coopération dans le développement des essais, des molécules. Ce qui pose des questions tout à fait particulières, liées à la construction de l'indépendance des jugements dans un monde d'interdépendances. C'est une question sur laquelle la réflexion doit être particulièrement bien menée.

L'autre dimension de ce monde de la recherche thérapeutique, en particulier dans le cadre du VIH, est qu'il n'existait pas, pendant une longue période, de critères d'évaluation unifiés ou définitifs des médicaments qui auraient été garants de la scientificité des méthodes qui ont été utilisées. Il s'agissait, pendant longtemps, d'un monde d'options méthodologiques et éthiques diverses qui se rencontraient parfois d'une façon conflictuelle – en tout cas dans le passé. Un modèle standard s'est imposé avec les essais randomisés contrôlés. En même temps, ce modèle n'est pas à l'abri de contestations et il ménage par

ailleurs, à l'intérieur même du cadre qu'il définit, différentes philosophies d'essais possibles, qui font l'objet de controverses et font de ce monde un monde de pluralité des modes scientifiques et éthiques d'évaluation des médicaments. Ceci pose aussi des questions tout à fait importantes lorsque l'on réfléchit aux dispositifs susceptibles d'organiser cet univers.

Troisième élément : il apparaît aussi que c'est un univers où tous les acteurs sont intéressés. Ce n'est pas un monde avec, d'un côté, une science pure, où les chercheurs seraient désintéressés, et de l'autre l'univers des intérêts. On a affaire à des acteurs qui sont tous intéressés d'une manière ou d'une autre dans le développement et l'évaluation des médicaments, avec des intérêts qui sont divers et qui se rencontrent selon des formules plus ou moins harmonisées.

Par ailleurs, – je pense que c'est un point tout à fait important –, les acteurs mobilisés ont tous, à des titres divers, des compétences à juger des médicaments. Il n'y a pas d'un côté des acteurs qui seraient des spécialistes de la rationalité et des représentants de ce qu'est une évaluation rationnelle des médicaments et de l'autre côté des acteurs qui seraient dans le monde de l'opinion ou de l'irrationalité, mais des acteurs qui, tous, développent ou peuvent développer des compétences dans l'évaluation et la mise en route des innovations thérapeutiques.

Qu'est-ce donc qu'une politique de recherche ? C'est un ensemble d'éléments qui permettent de trouver les procédures, les dispositifs, qui assurent des modes de confrontation adéquats entre tous les acteurs concernés, les uns et les autres étant reconnus dans leur légitimité à parler des médicaments et de leurs modes d'évaluation, autant pour allouer les ressources que pour évaluer les produits.

Favoriser et gérer les interdépendances

À l'intérieur de ce cadre général, on peut envisager quelques exigences plus précises. Premier ensemble d'exigences qui sont liées à la gestion des interdépendances : il doit exister un ensemble d'éléments, de règles, de dispositifs qui doivent créer les conditions – c'est complexe – à la fois pour favoriser ces interdépendances et les gérer. C'est une tension interne forte de toute politique de la recherche thérapeutique. Il faut que les acteurs agissent ensemble et, en même temps, selon des formes qui préservent, au bon moment, l'indépendance du jugement des uns et des autres. Ceci indique, selon des modalités qui sont sans doute difficiles, d'une part une exigence d'affichage des liens de dépendance et d'interdépendance des acteurs les uns vis-à-vis des autres, y compris dans le *Peer Review System* (évaluation par les pairs), comme tend à la montrer l'évolution des débats concernant aujourd'hui les revues scientifiques, et d'autre part l'affichage de ces liens dans les moments et dans le lieu où l'on fait circuler l'information, pour que l'ensemble des acteurs soit informé de la nature des informations auxquelles ils ont affaire et de la manière dont elle est soutenue.

Je pense également qu'il y a une réflexion à mener sur les incompatibilités de liens dans les instances impliquées. Dans certaines occasions, ces interdépendances nécessaires rendent l'énonciation du jugement incompatible avec les liens dans lesquels sont engagés les acteurs. C'est un problème important qui est en général peu pensé, concernant la politique de la recherche thérapeutique et son éthique au sens large. Il y a aujourd'hui une hésitation entre deux modèles de gestion des interdépendances : d'une part, un modèle où l'on affirme et favorise l'existence des interdépendances en cherchant en même temps à en limiter les effets lorsqu'ils sont négatifs, et d'autre part, un modèle où l'on établit des évaluateurs radicalement indépendants du monde de la recherche thérapeutique, sans liens avec lui, occupant donc une position de

surplomb vis-à-vis de l'évaluation des médicaments. Selon les pays, les formules sont différentes. En France, nous sommes plutôt dans une situation de gestion d'interdépendances complexes mais qui ne sont pas toujours affichées publiquement.

Le deuxième ensemble de questions que pose une politique de recherche, c'est comment trouver les dispositifs qui permettent de représenter la diversité des acteurs et la diversité des conceptions et des philosophies d'essais qu'ont les acteurs. Une exigence, pour tout développement de molécule, pourrait être de trouver les moyens – le sida est sans doute l'une des pathologies où l'abord concret de cette question est allé le plus loin en la matière –, mais il existe des efforts à faire encore dans ce domaine, des dispositifs qui, le plus possible, permettent, sur chaque innovation thérapeutique, de représenter l'ensemble des acteurs qui sont potentiellement concernés par son développement et par ses effets.

La diversité des sources de financement

Par ailleurs, concernant aussi cette question de la diversité, – cela a été posé par plusieurs intervenants –, se pose la question de la préservation de la diversité des sources de financement de cette recherche. Puisque nous sommes dans un monde divers avec des acteurs intéressés, à divers titres et avec des compétences plurielles, concernant l'évaluation des médicaments, il est nécessaire, pour préserver cette diversité, qu'il existe une diversité des sources de financement. M. Kazatchkine en a parlé : aujourd'hui, nous sommes dans un univers dans lequel on a deux pôles principaux, d'une part, une agence publique plutôt orientée vers l'évaluation des stratégies thérapeutiques et d'autre part, des firmes qui vont plutôt travailler au développement des nouvelles molécules. Avec les questions soulevées autour de la contribution du ministère de la Santé, du point de vue des pouvoirs publics, on peut sans doute aller plus loin dans la diversité des sources de financement.

Enfin, je m'interroge sur le fait qu'il n'y ait pas eu, dans le cadre du VIH, comme on peut le constater pour d'autres pathologies, des modes de financement dans lesquels les associations elles-mêmes auraient joué un rôle plus important dans la définition des objectifs qui sont programmés pour une recherche à plus ou moins long terme, comme c'est le cas dans l'exemple de l'Association française des myopathies.

Une politique de recherche internationale

Ma dernière remarque porte sur l'importance et la nécessité de penser aujourd'hui une politique de recherche au niveau international. Il a été signalé, concernant le développement des molécules, que la diversité des situations des pays vis-à-vis de ce développement, pose un certain nombre de questions. On ne peut que regretter la faiblesse et la difficulté de créer de façon stable des instances internationales qui soient véritablement des lieux pour penser, à ce niveau-là, des politiques de recherche puisque, de toute façon, c'est à ce niveau que les recherches sont très souvent décidées.

M. Michel Setbon
Sociologue

L'éthique est une construction collective

Je suis un peu néophyte sur le terrain de la recherche biomédicale et des traitements.

J'ai écouté avec un grand intérêt les différents exposés depuis ce matin. J'ai été saisi, – je crois que c'est tout l'intérêt de ce colloque –, de la volonté de chacun des conférenciers de montrer sa position éthique dans un problème complexe. On voyait bien à quel point chacun, partant d'un point de vue que, personnellement – je ne sais pas, sur le plan philosophique – je qualifierai de positionné comme éthiquement défendable, arrivait à se trouver au nœud de contradictions pour gérer la question à la fois de la recherche thérapeutique et, *in fine*, des traitements efficaces pour les patients. Quand on voit comment se pose, à la Direction générale de la santé, la question des dérogations en matière de loi Huriet pour les effets thérapeutiques, qui rentre en conflit avec la question que posait M. Michel Kazatchkine : comment faire pour qu'on puisse financer correctement une recherche où des molécules sont déjà à la disposition, ne relèvent pas du promoteur et devraient être financées par la Sécurité sociale. On voit bien que d'un côté, il y a une rationalité éthique administrative et juridique qui est légitime : prendre des décisions à travers des dérogations va à l'encontre d'un modèle qui fonde toute notre société en termes d'organisation administrative et juridique ; d'un autre côté, les enjeux de la recherche font que cette dérogation est nécessaire pour avancer. Le troisième point de vue est celui de la firme pharmaceutique. Celle-ci a son éthique qu'elle essaie de justifier, l'éthique de la rentabilité qui permet à la fois de satisfaire aux fondements de son existence et à sa pérennité.

On voit donc bien à quel point les différentes positions font qu'il est difficile, en tout cas à mes yeux, de parler d'une éthique unique et universelle. Mais on voit se profiler la rencontre, parfois conflictuelle, parfois capable de se coordonner ou de collaborer, de différentes positions, – je dirai : comportements –, justifiables sur le plan éthique mais avec une rationalité limitée dans le cadre du système dans lequel chacun des acteurs évolue. Cela montre bien – je l'avais abordé sur d'autres plans plus sociologiques que philosophiques – à quel point, dans un débat pareil, l'éthique est une construction collective et souvent conflictuelle. Elle n'est pas une notion prédéterminée ; elle est à construire.

Justement, l'une des deux alternatives, – pour reprendre d'une autre façon les deux modèles de Nicolas Dodier –, c'est de faire en sorte de créer les conditions organisationnelles, relationnelles, qui favorisent la rencontre de ces modèles éthiques partiels pour les rendre compatibles, parce qu'ils sont interdépendants, et donc de faire émerger une éthique qui ne sera jamais l'éthique parfaite mais une éthique acceptable par chacun des acteurs.

Un second modèle pourrait être d'accorder une hégémonie à l'un des acteurs, par une voie ou par une autre, que ce soit par le conflit politique, par la réglementation administrative, par l'injection de finances supplémentaires... – je ne sais pas – une hégémonie capable de favoriser sa propre éthique dans le jeu. On voit bien les avantages et les inconvénients de chacune des solutions. Je serais plus partisan de prospecter dans le sens de la première que dans le sens de la seconde. La seconde solution, quelle que soit l'issue qui en découlerait, car on pourrait avoir des décisions qui, *in fine*, seraient néanmoins de bonne qualité, aurait, à mes yeux, des effets pervers à moyen et long termes : celle d'entraîner les acteurs défavorisés par un choix favorisant un autre dans une direction de non-coopération, de stratégie de défiance. Ce peut être un coup qui marche sans être générateur d'une situation plus favorable à des décisions à long terme.

Alors, on peut s'interroger – c'est une question que j'aimerais renvoyer à la salle – : qu'est-ce qu'un comportement éthique défini dans ces conditions ? Ne serait-ce justement pas, tout en défendant ses propres enjeux, de reconnaître la légitimité des positionnements éthiques des acteurs qui contribuent et qui sont incontournables à l'intérieur du système pour faire avancer l'objet qui est celui d'aboutir à des traitements efficaces ?

Il ne faut pas dissocier la recherche du soin

Je voudrais dire deux choses. Premièrement, je voudrais féliciter Mme Hélène Sainte-Marie parce que je suis, comme M. Roland Landman, inquiet de cette complicité administrative et juridique. Mais nous sommes un pays de droit romain qui vient du droit canon. Donc, nous ne pouvons pas faire l'économie, probablement, un jour ou l'autre, de règles. Si cela pouvait avancer un peu, Mme Sainte-Marie. Si ce guichet unique était vraiment unique ! Si un seul acteur, vous par exemple, pouviez régler les problèmes, quel progrès ce serait ! Ce serait fabuleux ! Espérons...

Deuxièmement, je rebondis sur une remarque de M. Michel Kazatchkine qui m'a paru essentielle : la recherche clinique en France ne relève pas de l'activité de soin. C'est là le problème éthique essentiel. Il n'y en a pas d'autre dans ce pays. Nous sommes un des pays d'Europe où l'on dissocie la recherche et le soin. Or, un essai clinique est en même temps de la recherche et du soin. J'espère, M. Roland Landman, que vous êtes convaincu par cela. Vous m'avez trituré, il y a quelques années, dans un article mémorable pour répondre à Elman et Elman. Et, avec Daniel Schwatz, j'avais répondu que la recherche et le soin, c'était pareil. Je suis content que M. Michel Kazatchkine ait repris ce flambeau. Nous sommes donc très en retard par rapport à d'autres pays du monde qui ont compris cela plus vite que nous.

Enfin, nous avons un autre handicap très important qui est un vrai problème éthique aussi. Chez nous, les organismes de recherche, à savoir l'Inserm en ce qui nous concerne, sont très loin des hôpitaux. Est-ce parce que l'Inserm a pris des options de politique très fondamentale par rapport à la recherche clinique et la santé publique qui ont été très peu développées ? C'est un drame très important dans ce pays. Le MRC anglais, par exemple, affiche un gros livre d'essais cliniques avec tous les hôpitaux possibles, y compris des essais sur l'incontinence urinaire des vieillards. Ils ne craignent pas d'afficher cela. C'est là que je mets l'éthique. Je trouve qu'il y a dans ce pays un déficit de prise en compte de l'essai clinique comme faisant progresser le traitement, progresser le soin aux malades et en même temps progresser la recherche.

Dr Christian Courpotin
IMEA

L'exclusion des enfants

Dans la plupart des travaux de recherche – je parle à la fois pour M. Michel Kazatchkine et par rapport à M. Benoît Gallet – un groupe est presque toujours exclu : le groupe pédiatrique dont on a l'impression qu'il vient, en relais, très loin derrière, une fois que les problèmes des adultes sont plus ou moins résolus. Une fois que toutes les données des adultes sont connues, on commence à penser à l'enfant. En pédiatrie, il y a trois époques : le nouveau-né jusqu'à 28 jours, le nourrisson jusqu'à 2 ans, puis l'enfant. Quand on voit les recommandations qui sont données par rapport aux médicaments, on s'arrête à 13 ans. Pourquoi ce chiffre de 13 apparaît-il miraculeux comme cela ? Il force les prescripteurs à être presque toujours dans l'illégalité parce que l'on prescrit hors AMM en dessous de 13 ans, parce que nous savons très bien que nous sommes dans la même physiopathologie que chez les adultes. Je pose vraiment une question sur la prise en considération – évidemment, il y a des problèmes d'effectif, un problème qui a été soulevé précédemment de collaboration à

l'intérieur de l'Europe, voire à l'intérieur du monde, pour que la population soit élargie. Je parle en tant que pédiatre : on a l'impression, sur le plan éthique, d'être exclus, à la fois sur le travail de développement des molécules et sur le plan des prises en charge. On voit, par exemple, pour les patients en échec thérapeutique – c'est une question que l'on peut se poser – pourquoi les enfants ne seraient-ils pas tout de suite pris en considération dans les protocoles d'immunothérapie qui vont essayer de voir la solution ? Je soulève simplement ce problème.

Pr Michel Kazatchkine

Agence nationale de recherches sur le sida

La recherche fait partie de la démarche de soin

C'est un commentaire plus qu'une question. Je remercie M. Jean Dormont de son intervention et Mme Hélène Sainte-Marie des précisions qu'elle a apportées. Pour moi, il faut porter le débat en amont. Dans un colloque comme celui-ci, je ne comprends pas que la recherche soit considérée comme quelque chose d'exceptionnel, en dehors de la démarche de soin. Tant que nous ne nous serons pas adressés directement à cette question de fond, nous n'avancerons pas ou nous serons obligés de passer par des adaptations de la législation et des procédures qui, quels que soient les efforts de chacun, rendront le problème toujours très compliqué. Quand on prend une décision – et c'est le cas d'un médecin quand il propose quelque chose à un patient dans le dialogue qui va finalement aboutir à la décision médicale, la décision du médecin se base sur les connaissances « objectives » qui existent sur le patient, et sur l'expérience acquise. Les décisions sont toujours basées sur les connaissances et sur l'expérience. La recherche clinique est l'exploitation de l'acquisition permanente de l'expérience. Elle est donc partie intégrante de ce qui mène à la décision. Je ne comprends pas le rationnel qui coupe cette démarche de recherche dans le domaine clinique et le domaine thérapeutique de la démarche de soin. Non seulement, il y a un débat qu'il est grand temps d'ouvrir publiquement, mais il y a probablement aussi quelque chose à revoir dans la formulation même de la loi Huriet sur ces questions.

Question de la salle

Le principe de précaution

La question qu'a soulevée Christian Courpotin me fait réfléchir sur la notion de prise de risque. Actuellement, une espèce de courant se fait sur le principe de précaution. Je me demande à quel point cela ne fait pas aussi partie de la réflexion que nous devons avoir sur : recherche dans le cadre du VIH et principe de précaution. Personnellement, ce principe de précaution que je ne connais pas bien (mais il y avait un article intéressant dans *Le Monde*, il n'y a pas très longtemps, expliquant un peu plus ce qu'il en est), c'est aussi souvent un moyen de ne pas faire. C'est simplement une réflexion sur la notion de la pédiatrie.

ESSAIS CLINIQUES : INFORMATION SCIENTIFIQUE ET RESPONSABILITE

Introduction

Le Pr Christine Katlama est intervenue en abordant les points suivants :

La recherche clinique est une composante fondamentale pour les patients. C'est un élément d'espoir. Leur motivation est de faire avancer la science, en général, de gérer activement leur maladie, plutôt que la subir, de bénéficier d'une information récente et d'un traitement « en avance ».

Le patient est un acteur de sa maladie, il doit être aussi un acteur de la recherche. C'est pour cela qu'il est très important de lui dire non seulement ce qu'on va lui faire mais pourquoi on va lui faire sans attacher une part excessive à donner des informations trop exhaustives plus angoissantes qu'informatives.

La participation à un essai est un lien très privilégié entre un patient et une équipe. Elle implique une relation de confiance dès le début. Le bon investigateur est celui qui sait bien choisir les patients et chez lequel ils vont rester jusqu'au bout de l'essai.

La recherche doit permettre de répondre à une question non résolue et prioritaire. Souvent, on pourrait faire plus simple pour répondre plus rapidement. Les études doivent être plus économes en temps, en patients, pour aller plus rapidement. La recherche sur la connaissance physiopathologique de la maladie n'est malheureusement pas assez développée.

Les groupes « contrôle » doivent être pleinement justifiés et remplaçables. Ils sont parfois obsolètes et même défavorisés par rapport à la pratique clinique. Par ailleurs, il ne faut pas abuser des études en double aveugle qui pénalisent lourdement le quotidien des patients.

Dans la recherche, une difficulté avec les industries est que l'on a besoin de plusieurs molécules. Cela constitue un frein terrible, aucune des firmes n'ayant intérêt à s'allier avec une autre dans un développement précoce.

Le rôle d'information des associations est très important. Les patients doivent avoir accès à une information qui leur permette de choisir.

Les médias ont informé régulièrement sur cette maladie. Il semble important de parler des traitements lorsqu'ils sont réellement novateurs et d'insister sur des problématiques plus larges qui vont impliquer les politiques et l'économie : situation des pays en voie de développement, problèmes de vaccination, précarité VIH en France, situations d'échec thérapeutique.

Dr François Beaufile
CCPPRB de Saint-Germain-en-Laye

Le rôle des CCPPRB

On a beaucoup parlé de la recherche jusqu'à maintenant et les CCPPRB sont un peu en marge de cette décision.

Un rappel rapide : les CCPPRB ont été mis en place par la loi du 20 décembre 1988, révisée en juin 1994 et sans doute révisée ultérieurement. Cette loi repose sur quatre grands principes fondamentaux :

- la gratuité déjà abordée précédemment ;
- une finalité scientifique ou thérapeutique démontrée, avec ou sans bénéfice individuel direct – cette notion, si elle est quelquefois difficile à préciser ou à comprendre, a cependant des conséquences juridiques tout à fait différentes ;
- la consultation préalable d'un comité pluraliste comportant des médecins, des pharmaciens, des psychologues, des infirmiers, des juristes et des personnes qualifiées en matière sociale ou en matière éthique ;
- enfin, le consentement libre et éclairé donné après une information complète.

On pourrait peut-être commencer par ce que ne sont pas les CCPPRB. Ce ne sont pas des comités d'éthique. Ils ne sont pas là pour dire l'éthique mais pour l'appliquer, ce qui est une notion complètement différente. Ce ne sont pas non plus des comités scientifiques ; ils n'ont pas à reprendre les protocoles, même s'ils doivent s'assurer qu'il y a une bonne réponse à la question posée. Si on revient sur l'éthique, il ne faut pas confondre la notion de protection des personnes et celle d'éthique. Il ne faut pas non plus rompre un équilibre nécessaire entre la recherche et entre la protection des personnes. M. Courpotin a parfaitement illustré la question : pour ne pas faire d'études chez l'enfant qui pourraient être considérées comme non éthiques, on leur donne des médicaments dont on ne connaît pas forcément les conséquences. Est-ce vraiment bien éthique que de faire ce genre de démarche ?

Les CCPPRB fonctionnent dans un cadre éthique qui a été voulu par le législateur, justement du fait de la diversité des intervenants.

Que sont les CCPPRB ? D'une part, ils sont officiels, ce qui est un avantage considérable par rapport aux comités d'éthique qui ne le sont pas, à part le comité national. Les membres sont désignés par le préfet de région et sont indépendants. Ils sont consultatifs, ce qui n'élimine absolument pas le fait qu'ils sont exposés à la critique et au jugement des autorités extérieures. Ils ont une compétence régionale qui est la région de l'investigateur coordonnateur. Ils donnent des avis, ce qui est absolument fondamental, au regard de la protection des personnes. C'est là leur rôle. Ceci implique un examen des prérequis en particulier pharmacologiques et du rationnel, de s'assurer que la méthodologie permet de bien répondre à la question, de s'assurer de la qualité des investigateurs, d'analyser les critères d'inclusion et les procédures, et de s'assurer notamment qu'il y a bien une égalité de chances ou des situations d'équivalence dans les protocoles proposés. Enfin, il va analyser l'information.

Les questions à résoudre

Quelles sont les difficultés qui se posent aux CCPPRB ? Il y en a un certain nombre. La première sur laquelle je ne vais pas m'étendre est de savoir si un dossier relève ou non de la loi Huriet. Les CCPPRB sont interrogés sur cette question et il est quelquefois très difficile de répondre.

Le deuxième point est la qualification à bénéfice individuel direct ou sans bénéfice individuel direct. Cette qualification a une importance capitale parce que l'assurance n'est pas la même. Dans l'un, c'est la responsabilité avec faute, dans l'autre, c'est la responsabilité sans faute. On n'est donc pas du tout dans la même logique. Si l'étude est sans bénéfice direct, elle doit être beaucoup plus lourde, dans la mesure où elle doit être effectuée dans un centre agréé. Enfin, il existe des études mixtes ou limites dans lesquelles il y a des éléments qui

correspondent à un bénéfice, d'autres qui ne correspondent pas et il est quelquefois difficile de donner une réponse.

L'article L. 209-9 pose un problème éthique majeur parce que le législateur, malheureusement, a prévu qu'on a la possibilité de ne pas révéler son diagnostic au patient. Cela ne se passe pas du tout en matière de sida mais en matière de cancérologie : quand on fait une phase 1 ou une phase 2 en cancérologie, il paraît absolument impensable de ne pas dire son diagnostic au patient, avant de faire des thérapeutiques qui ne sont tout de même pas totalement dénuées de risques. En ce qui nous concerne, nous ne l'appliquons pas et nous n'acceptons pas que le malade n'ait pas son diagnostic. Cela dit, il y a une contradiction avec l'arrêt de la cour de cassation et un arrêt récent du Conseil d'État, dans la mesure où les médecins ont désormais la charge d'apporter la preuve qu'ils ont donné les informations nécessaires au patient, et cela en matière de thérapeutique – je ne parle même pas de la recherche.

L'article L. 209-12 et L. 209-12-1 pose alors un autre problème qui est de fonctionnement. Si l'information des patients pendant la recherche ou si un fait nouveau peuvent modifier le protocole, c'est facile à résoudre. Les investigateurs le font d'ailleurs eux-mêmes. Par contre, le fait d'avoir prévu un avis sous réserve de la transmission par l'investigateur d'informations complémentaires en cours d'étude semble irréaliste et ne pas être du rôle du comité de protection des personnes mais beaucoup plus de l'Agence. C'est à elle de savoir si elle doit modifier ou non un protocole en fonction des événements indésirables ou des difficultés rencontrées au cours d'un protocole.

Les recherches en situation d'urgence ont fait appel à des difficultés d'ordre juridique, heureusement maintenant réglées par un avis du Conseil d'État.

Le dernier point est la compétence régionale et surtout la limitation des avis au territoire national. Ceci empêche, théoriquement, l'examen d'études dans les pays en voie de développement. Actuellement, il n'y a pas de structure qui permette de donner ces avis. Or, la déclaration de Manille exige un consentement pour les pays en voie de développement, et notamment par l'intermédiaire des chefs coutumiers ou des autorités locales. Ceci représente un problème majeur parce qu'actuellement, seuls les comités d'éthique pourraient donner des avis. Or, ils ont pratiquement tous disparu et il est très difficile d'avoir ces avis. En ce qui nous concerne, nous avons accepté de donner des avis sur des dossiers qui sont examinés exactement avec les mêmes procédures que les dossiers étudiés sur le territoire national. Ceci est important parce que cela peut déboucher sur l'accès de certains pays à des protocoles et des traitements comme cela a été récemment le cas au Sénégal.

L'information représente l'élément majeur du dossier. C'est un support essentiel de la nouvelle relation soignant-patient qui est en fait profondément modifiée dans le cadre d'une recherche, par rapport aux soins, et qui est particulière, dans le cadre du sida, du fait du rôle des associations, du fait que les patients sont très informés. Ceci doit rendre particulièrement prudent dans le fait d'éviter l'effet d'annonce et surtout certaines informations qui pourraient être considérées comme implicites. Cette information doit comporter un certain nombre d'éléments. Je ne résiste jamais à l'envie de citer la phrase de Belmont disant que le volume et la nature des informations devaient être tels que les sujets peuvent décider de contribuer à l'avancement du savoir, sachant que la méthode utilisée n'est ni requise en totalité pour les soigner ni peut-être totalement comprise. Ceci paraît absolument essentiel. Le consentement doit être libre et éclairé. Ceci implique une transparence totale. Et moins il y a de bénéfice dans une étude, plus elle doit être clairement explicitée. Les informations doivent être totalement exhaustives et en particulier ne pas cacher

ce qu'il y a comme risques potentiels, comme incertitudes, en tout cas ne jamais laisser affirmer ce que l'on ne sait pas de façon formelle.

Dr Bruno Baconnet
Laboratoires DuPont Pharma

Le partage de l'information

Pour essayer d'illustrer la notion d'information à diffuser dans le cadre des essais, nous avons essayé de réfléchir à la notion de partage du savoir. Et pour illustrer cette notion, nous pouvons revenir sur l'exemple de collaborations entre l'industrie pharmaceutique, les autorités de santé, les professionnels de santé, la société civile, à propos de la tolérance d'un nouvel antirétroviral apparu il y a quelques années.

Six mois après la mise en place de l'ATU de notre antirétroviral, on était en décembre 1998, à la suite de rencontres avec le milieu associatif et d'informations fournies par les médecins, nous avons pris la décision de réunir un groupe de travail pour discuter de certains effets indésirables qui affectaient le système nerveux – pour ne pas les nommer – afin d'échanger différentes expériences entre les médecins concernés.

À la suite de cette réunion où les gens ont pu à la fois prendre connaissance de ce qui se passait dans les essais cliniques et nous faire part de leur propre expérience, nous avons rédigé des conseils pratiques destinés aux praticiens et des questions-réponses destinées aux patients. Ces documents ont été revus et approuvés par l'Afssaps. Cette démarche permet de partager l'information et les expériences et de mettre en commun un vocabulaire, ce qui, dans le domaine qui nous concernait, était important puisqu'au moins les patients et les médecins pouvaient parler le même langage.

Autre exemple de partage de l'information, toujours autour de l'ATU qui concernait cet antirétroviral. Il consistait à envoyer des lettres qui résumaient essentiellement les notions de pharmacovigilance, qui avaient pu être acquises au cours de cette ATU et qui est une sorte de remerciement aux médecins qui avaient participé à l'ATU.

Il est certain que l'industrie pharmaceutique a un rôle à jouer dans les nouvelles stratégies de communication, orienté vers le partage du savoir. L'industrie pharmaceutique est un acteur dont on attend beaucoup. Il y a d'une part les exigences réglementaires de la part des pouvoirs publics, les exigences scientifiques de la part des professionnels de santé et les exigences de mise à disposition des nouveaux traitements de la part des patients. Cette information, l'industrie pharmaceutique est dans l'obligation de la partager pour les raisons évidentes que je viens d'énoncer. Ce partage de l'information doit se faire selon des règles qui correspondent aux règles du développement clinique des médicaments. Donner trop tôt une information peut avoir des effets très néfastes. Mal étayée, l'information peut être dangereuse. L'industrie pharmaceutique n'a pas vocation à faire de la rétention d'information, comme on l'accuse parfois, mais à partager une information dont elle est sûre, dans le respect de la réglementation en vigueur.

M. Thierry Casagrande
L'Entreprise médicale

La réglementation de l'information

Avant d'aborder les règles juridiques qui gouvernent l'information, il faut préciser qu'il existe très peu de contentieux en matière de responsabilité dans le cadre des recherches biomédicales et que, par ailleurs, il existe un projet de directive européenne visant à harmoniser les réglementations.

Je vous propose de faire un parallèle entre recherche biomédicale et soins, et non pas de les opposer, en reprenant ce qu'impose tant le Code de la santé publique, le Code de la consommation, la loi informatique, fichiers et libertés, que la jurisprudence.

S'agissant des recherches biomédicales, je vous propose de distinguer les informations ayant trait d'abord à la recherche et ensuite aux fichiers concernant la loi informatique, fichiers et liberté. Concernant les soins, je vous propose de distinguer l'information de nature médicale de l'information de nature consumériste liée au développement du droit de la consommation, de celle, enfin, liée à l'informatique, aux fichiers, aux libertés.

Les informations générales sur la recherche biomédicale

L'article L. 209-9 du Code de la santé publique qui est issu de la loi Huriet de 1988 prévoit que l'information de la personne se prêtant à la recherche biomédicale qui, en l'occurrence, sera un malade, doit porter sur les objectifs de la recherche, la méthodologie et la durée de la recherche, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme. L'avis du CCPPRB devra également être communiqué. Cette disposition, l'article L. 209-9, prévoit une exception à l'obligation d'information qui a été citée précédemment. J'apporterai une petite nuance juridique à ce qui a été dit. Le texte dit ceci : « À 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. » Je pense que c'est une éventualité dont il ne faut pas, dans le cadre des recherches, a priori, se passer. Le cas des recherches concernant les patients mineurs a été cité. En ce qui concerne les mineurs et les patients en cancérologie, dans certains cas, la décision – c'est un avis personnel – de ne pas délivrer certaines informations doit être laissée au médecin traitant ou au médecin investigateur. Pourquoi ? D'abord, parce que le législateur la prévoit : l'article L. 209-9 et l'article 35 du Code de déontologie médicale, alinéa 2, qui est un article très général qui a vocation à s'appliquer tant aux soins qu'aux recherches. Cet article dit deux choses. Dans un premier alinéa, il dit que « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. » Nous avons une obligation d'information qui est posée par le Code de déontologie médicale et qui se rapproche de celle qui est posée par le Code de la santé publique, s'agissant des recherches biomédicales. L'alinéa 2 déroge au principe d'information dans des termes similaires à ceux du Code de la santé publique : « Toutefois, dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave, sauf dans le cas où l'affection dont il est atteint expose les tiers à un risque de contamination. » Il est vrai qu'on se trouve dans une hypothèse un peu particulière puisqu'on dit au médecin qu'il a la possibilité de ne pas délivrer d'information ou, en tout état de cause, plus exactement, de la limiter. Mais ce principe trouve lui-même une exception puisque dans l'hypothèse où la

maladie expose des tiers à un risque de contamination – c'est l'hypothèse ici du sida – on retombe dans le principe général qui est celui de l'obligation d'information. Ce principe qui trouve son origine dans le Code de déontologie médicale de 1995 est directement inspiré par le VIH et doit être respecté.

Il est également important de préciser que le Code de déontologie médicale a trouvé une consécration par la jurisprudence puisque la cour de cassation, première chambre civile, a, en 1997, considéré que le Code de déontologie médicale peut servir de fondement à une action en dommages et intérêts intentée contre un médecin. En d'autres termes, aujourd'hui, le Code de déontologie médicale – puisqu'on se posait cette question – a une valeur véritablement réglementaire. En effet, le Code de déontologie médicale est un décret et les juristes étaient partagés sur la question de savoir si on devait considérer qu'il s'agit d'un décret, c'est-à-dire prendre sa forme en considération, ou si l'on devait davantage prendre en considération son esprit qui est celui d'un Code de déontologie médicale et non pas celui de règles impératives. En l'occurrence, la cour de cassation estime qu'il s'applique aux médecins et peut donc être opposé tant au médecin qu'au patient. En somme, cette exception à l'information est parfaitement recevable car prévue par l'article 35 alinéa 2 (sauf pour le diagnostic du VIH) et par l'article L. 209-9.

L'information sur les fichiers

L'information doit également porter, en ce qui concerne les fichiers, sur le droit de refuser de participer à la recherche biomédicale ou de retirer son consentement sans encourir aucune responsabilité, sur l'inscription sur le fichier national prévu par le Code de la santé publique, sur la nature des informations transmises dans le cadre des traitements automatisés de données nominatives (on distingue en gros deux types de fichiers : les fichiers manuels et les fichiers informatisés, ces derniers étant classés dans la catégorie des traitements automatisés de données nominatives), sur la finalité du traitement de données, sur le droit d'accès de rectification, sur le droit d'opposition, et sur l'obligation de recueil d'un consentement écrit en cas de prélèvement biologique identifiant.

Évidemment, pour les recherches biomédicales, l'obligation est posée de recueillir un consentement écrit. Pour les soins, cette obligation n'apparaît pas. La cour de cassation l'a clairement affirmé dans un arrêt du 14 octobre 1997. Le Conseil d'État s'est également prononcé le 5 janvier 2000 par deux arrêts de principe majeurs. Il n'y a donc pas d'obligation de recueil du consentement par écrit pour les soins, sauf exceptions posées par des textes.

L'information concernant les soins

Il existe également des obligations spécifiques au droit de la consommation : notamment l'information des consommateurs de soins, sur la permanence des soins en cas d'urgence et l'obligation d'informer sur les tarifs d'honoraires. Concernant les fichiers, à peu près les mêmes obligations s'imposent au médecin qui reçoit un patient ; elles concernent « l'information sur le caractère obligatoire ou facultatif des réponses et conséquences à l'égard du patient qui sera destinataire de l'information. Le patient bénéficie d'un droit d'accès et de rectification », etc., toutes informations qui, en pratique, ne sont pas délivrées au patient à l'occasion des soins. La réglementation de 1988 constituait un pas en avant majeur. Nous sommes en droit romain, droit qui a vocation à coller à la société et, parfois, le droit aujourd'hui ne colle pas à la société parce qu'il prend du retard ou alors, de l'avance. Ainsi, la loi « informatique et libertés » a pris beaucoup d'avance. Les mœurs n'ont pas encore tout à fait intégré ces données tout à fait obligatoires et fondamentales au regard des principes juridiques, éthiques, déontologiques, etc.

Une information orale et écrite

Il faut également signaler que le revirement de jurisprudence qui concerne la preuve de l'information du patient s'applique tant dans le secteur public que dans le secteur privé depuis l'arrêt du Conseil d'État du 5 janvier 2000. L'information doit donc être délivrée. Je crois que vous devez impérativement entrer dans la culture de l'écrit et rester dans la culture de l'oral.

Évidemment, le problème se pose alors de savoir si vous êtes tenus d'une obligation de moyens en tant que médecins ou d'une obligation de résultat en ce qui concerne la compréhension de l'information qui sera délivrée au patient ou à la personne qui se prête à une recherche biomédicale. La question en droit n'est pas tranchée, mais, sur le principe, il me paraît extrêmement difficile de poser une obligation de résultat en la matière. Des obligations de résultats se développent un peu partout. Simplement, en présence d'un patient ou d'une personne qui ne comprend pas les implications et les enjeux d'une recherche biomédicale, mieux vaut se poser la question à deux fois avant de l'inclure dans le protocole et conserver dans le dossier médical des traces de vos diligences en terme d'information (notamment en relatant vos entretiens et échanges).

M. Serge Le Coz
TRT5

Le répertoire des essais thérapeutiques en France

Pour ce qui concerne l'engagement des associations sur la clarté de l'information sur les essais thérapeutiques, on peut considérer qu'il y a eu un moment charnière en 1992 quand Arcat-sida a fait paraître son premier répertoire des essais thérapeutiques en France. C'est un vrai *collector*. Cet ouvrage était très original à l'époque. Il présentait non seulement des synthèses sur les essais thérapeutiques mais également des textes légaux en vigueur sur l'information aux patients, l'éthique, les différentes phases d'essais thérapeutiques, etc. Bien qu'il ait été clairement ciblé thérapeutique médicale, il s'est rapidement imposé comme un outil de référence pour toutes les personnes qui travaillaient sur la thérapeutique dans les associations. Cela ne s'est d'ailleurs pas démenti avec les éditions ultérieures. Il est à noter qu'Arcat-sida avait bénéficié du soutien et de la collaboration du ministère de la Santé, notamment avec sa section DGS-sida, direction de la pharmacie, mission sida, etc., et aussi de l'ANRS. D'ailleurs, le Pr Dormont, à l'époque président de l'AC 5, avait signé le premier chapitre de ce rapport.

Protocole et Info-traitement

À partir du moment où ce rapport a été édité, les gens dans les associations ont clairement pris conscience qu'il fallait des supports-papier et aussi des lignes d'information téléphonique pour que les gens puissent venir pêcher l'information ; il n'est évidemment pas possible de se déplacer vers chaque personne. Quelques années plus tard, d'autres supports associatifs s'y sont mis. Par exemple, *Info-traitement*, le mensuel d'Actions traitements, à partir de la fin 1995, a régulièrement publié sur les essais thérapeutiques. En 1997, Act Up-Paris a édité la revue *Protocole* qui est entièrement dédiée aux essais thérapeutiques avec une optique très pédagogique, sous forme de questions : « Qu'est-ce que je vais prendre ? Combien de temps vais-je rester dans l'essai ? » C'est un document très utile pour les personnes qui le consultent. Des lignes téléphoniques ont également été créées. *Info-traitement*, a une ligne qui fonctionne tous les après-midi durant la semaine. Les membres d'autres associations comme Aides, Act Up ou Arcat-sida reçoivent régulièrement, de

toute façon, des coups de fil de personnes qui les appellent pour avoir des renseignements. Il faut pouvoir être prêt à répondre et donc avoir la formation.

Le groupe interassociatif TRT5

En fait, la plus grosse part de notre information, provient de ce que nous pouvons récolter au cours des réunions que nous avons avec l'ANRS dans le cadre du groupe interassociatif TRT5. Ce partenariat qui dure maintenant depuis plusieurs années est en perpétuel devenir et s'améliore de plus en plus. Au départ, une des préoccupations majeures de ce travail, était notamment une préoccupation d'ordre géographique. C'est-à-dire que le groupe était très préoccupé par le fait que des essais reposant sur de nouvelles stratégies thérapeutiques ou de nouvelles molécules, et représentant potentiellement un plus pour les personnes qui s'y engageaient, ne soient pas systématiquement réservés au microcosme de la région parisienne de la recherche VIH mais puissent être aussi proposés en province. Le TRT5 s'est beaucoup engagé sur ce point au début. Les choses ont évolué. La plupart des essais sont multicentriques aujourd'hui, mais cela n'a pas toujours été le cas.

La lettre d'information aux patients

Le TRT5 a beaucoup travaillé aussi sur un autre point et continue à travailler sur la lettre d'information aux patients, la lettre de consentement. Je crois que maintenant, avec l'expérience, nos interlocuteurs cliniciens chercheurs ont bien compris que lorsqu'on rature complètement leur lettre d'information, ce n'est pas du tout dans le but de les « embêter » – évidemment, mais cela n'a pas toujours été clair autrefois – mais surtout dans le souci qu'une information claire et accessible soit délivrée au patient lorsqu'il va lire ces documents.

Nous avons un document de travail assez remarquable et toujours très utile de feu Nathalie Dagrón, où elle citait un certain nombre de points : le souci de la compréhension des objectifs de l'essai, des bénéfices éventuellement attendus, la présentation claire des critères d'inclusion, une bonne description, les risques et contraintes liés à l'essai, le déroulement pratique de l'essai, notamment la fréquence des examens, les contraintes afférentes à ces examens, la transparence sur la possibilité de méthodes de prélèvement invasives... Finalement, depuis que Nathalie avait édité ce document de travail, on continue à fonctionner sur cette base.

Il est bien clair aussi que lorsque nous transformons complètement une note d'information – ce qui est finalement assez courant – ce n'est absolument pas corrélé à l'intérêt ou au désintérêt que nous éprouvons pour l'essai qui nous est présenté à l'ANRS. Je prendrai comme exemple les réunions récentes que nous avons eues avec les investigateurs des essais nouveaux de vaccinothérapie qui doivent commencer ce trimestre. Les associations sont très intéressées par ces essais. Mais cela ne nous a pas empêchés, par exemple pour l'essai « Vacciter », de vraiment bouleverser la note d'information qui nous paraissait beaucoup trop technique et, il faut bien le dire, pas accessible à la personne qui s'engageait dans ces essais. Le travail d'information est totalement indépendant du contenu de l'essai sur le fond.

Les entretiens de pré-recrutement

Autre chose qui nous préoccupe et sur laquelle nous n'avons malheureusement pas beaucoup de prises : le problème des entretiens de pré-recrutement. Nous ne pouvons agir qu'après coup, éventuellement. Je prendrai le cas d'un protocole qui me paraît tout à fait pédagogique à cet égard : le protocole « Primoféron » dont l'investigateur principal est, je crois, le Pr Daniel Séréni. Cet

essai propose à des personnes en primo-infection une trithérapie classique avec antiprotéases et des piqûres d'interféron. D'une part, c'est un essai proposé dans le cadre d'une situation où l'on sait que la primo-infection symptomatique, statistiquement, est associée à une évolution plus rapide que la moyenne des patients. La stratégie, audacieuse, pourrait peut-être amener de bonnes surprises. Mais, d'autre part, la thérapie est lourde, avec des effets secondaires ; le fait, bien connu maintenant, qu'au fur et à mesure qu'augmente l'exposition au médicament, les ennuis apparaissent : lipodystrophie, toxicité mitochondriale ; le fait reconnu aujourd'hui – d'ailleurs, cette année, le rapport d'expert a été légèrement en retrait sur ce point par rapport à l'année dernière – que l'on peut attendre, pour traiter, et ceci d'autant plus que l'éventail des polythérapies efficaces commence à s'ouvrir par exemple avec l'arrivée récente d'une trithérapie supplémentaire AZT + 3TC + abacavir ce qui renouvelle encore l'éventail de première intention. Voilà un protocole en faveur duquel on trouve des arguments pour mais aussi des arguments en défaveur de la mise sous traitement immédiate.

Je ne suis pas sûr du tout que les termes de l'alternative soient réellement présentés aux patients au cours des entretiens de recrutement. Je ne dis pas cela pour porter une accusation gratuite, mais parce que le hasard fait que je connais personnellement une personne qui a été incluse dans ce protocole et il est apparu que cette alternative ne lui a pas été clairement exposée au moment du recrutement. Ce n'est que des mois plus tard, alors qu'elle s'était engagée dans des associations, qu'elle a compris qu'elle aurait en fait pu différer son traitement. Ce point me paraît très préoccupant : comment présente-t-on l'information lors de l'entretien de pré-recrutement ? Il est vrai, surtout pour les essais de première intention, qu'il est très facile d'influencer pour faciliter le recrutement. Soyons clairs : je ne fais pas un procès d'intention aux cliniciens non plus, c'est simplement pour signaler que cela existe.

Les essais de l'industrie

Un autre problème concerne également les essais de l'industrie. Autant nous sommes satisfaits des contacts avec l'ANRS qui sont de plus en plus fructueux, avec lesquels nous travaillons vraiment bien maintenant, autant un grand nombre d'essais sont promus par l'industrie et il est rare, pour ne pas dire rarissime, qu'ils nous soient présentés. Quelle est la proportion d'essais qui nous échappe ? 50 % ? 60 % ? Je ne sais pas. C'est d'autant plus complexe que cela recouvre une situation très variable qui va du véritable essai thérapeutique extrêmement organisé, clairement financé par un laboratoire – je prendrai l'exemple de l'essai « Mikado » de Roche – jusqu'aux petites études très courtes avec cinq ou six patients, monocentriques qui sont légion. Là, il n'y a aucun rapport avec les associations de patients, ce qui me paraît regrettable. J'ai pris connaissance par hasard d'un abstract de Chicago de 1999, je crois, qui s'appelait « Pentakine ». Je regarde de quoi il s'agissait. Première intention : une pentathérapie antirétrovirale, plus des piqûres d'Interleukine 2. Comme si ce n'était pas assez, on rajoutait des piqûres d'interféron, le tout saupoudré de quelques biopsies ganglionnaires. On comprend qu'une telle étude n'ait pas été présentée aux associations. C'était à Toulon où il se passe donc des choses qui me paraissent assez graves au niveau de l'information et de l'éthique. Les essais de l'industrie sont un problème pour nous. Comment faire ?

Pour être tout à fait exhaustif, je dois signaler que cette situation a un peu changé depuis dix-huit mois environ, dans la mesure où des membres et ex-membres du TRT5 ont créé une structure qui s'appelle RCP-Communication qui édite plusieurs bulletins au fur et à mesure que se déroule l'essai, des bulletins caractérisés pour chacun de ces essais de l'industrie, qui apportent des informations fort utiles pour le patient sur les amendements, l'observance... C'est quelque chose de nouveau. Mais au niveau du TRT5, il est vrai que nous

n'avons absolument aucun contact au niveau de l'information sur les essais de l'industrie et cela nous pose un problème.

Les essais terminés

Un autre point qui nous préoccupe concerne ce qui se passe après les essais. Autant nous avons l'impression d'avoir beaucoup progressé dans notre travail avec l'ANRS au niveau de la présentation des essais, autant sur le plan de ce qui se passe après les essais, nous avons l'impression de buter. Nous ne demandons finalement pas grand-chose : que lorsque l'essai est terminé, les personnes qui se sont quand même engagées pour participer à ces essais reçoivent un petit document – pas un livre, deux pages au maximum – qui leur explique ce qui s'est passé, si les objectifs ont été atteints, si de nouvelles perspectives s'ouvrent. C'est aussi une façon de les respecter. Pour le moment, ça « coince » un peu là-dessus.

Les informations sensibles

J'avais également envie de citer un cas particulier en ce qui concerne les problèmes de diffusion d'informations que j'appellerai « sensibles ». Je prendrai le cas des enfants séronégatifs morts de toxicité mitochondriale et qui étaient nés de mères séropositives traitées à l'AZT-3TC dans l'essai ANRS 075. Les deux premiers cas certifiés en décembre 1998 ont été signalés au TRT5. Une première communication en avait été faite à Chicago, il y a un an, au congrès sur les rétrovirus. Le TRT5 avait noté cette information ; nous en avons discuté entre nous et tout à fait respecté l'embargo qui nous avait été demandé, comme nous l'avons d'ailleurs toujours fait jusqu'à présent. Puis, à l'issue d'une réunion avec l'Agence du médicament, l'Inserm, l'ANRS, le ministère, un communiqué officiel a été édité en France. MM. Stéphane Blanche et Jean-François Delfraissy avaient convoqué TRT5 quarante-huit heures avant pour nous faire le bilan de la situation. J'estime que c'est une situation assez exemplaire où les choses se sont bien passées. Nous avons bien géré cette information. Il y a une espèce d'effet tampon.

Cela m'amène finalement à dire que la transparence me semble toujours préférable, même si l'information est sensible, ce qui était là particulièrement le cas avec le décès d'enfants. Mais je pense que ce serait une erreur de chercher à tempérer, à retarder lorsqu'il y a des données d'une telle importance.

Le patient partenaire de soin

Quelques questions se posent après ces différentes interventions, entre autres sur ce que l'on peut dire de l'éthique et de l'information. C'est devenu, bien sûr un lieu commun de dire que le sida a joué un rôle de catalyseur et qu'il est devenu un véritable paradigme de la relation entre les médecins, les patients, les patients en association et même la population générale. Un paradigme en ce sens que le sida est l'avènement d'une véritable collaboration qui sans doute n'aurait jamais dû cesser, entre les patients et les médecins, que ces médecins soient des soignants ou des investigateurs. Il me semble que, depuis ce matin, on fait une grande différence – et c'est dommage, même si cela a été abondamment souligné par M. Thierry Casagrande – entre le médecin investigateur et le médecin soignant. Il n'y a, bien entendu, pas de différence, en tout cas au niveau de l'information. L'information est due de toute façon par le médecin au patient, qu'il soit un « simple patient » ou qu'il soit inclus dans un essai clinique. C'est seulement au travers de cette information que le patient sera non seulement un partenaire de la recherche s'il est dans un essai clinique mais aussi, comme le disait Mme Christine Katlama, un partenaire de soin. Il ne faut en aucun cas, bien entendu, que le patient ne soit pas un partenaire de soin. Je pense que c'est très important de le souligner – simplement souligner puisque, de toute façon, c'est connu de tout le monde.

Une responsabilité morale

Un deuxième point me paraît important : réfléchir sur la responsabilité. Y a-t-il ou non deux types de responsabilité ? Quand on nous parle de la responsabilité – au sens où M. Thierry Casagrande l'a évoqué, et aussi M. François Beaufile du point de vue de la responsabilité à l'intérieur d'un cadre législatif – on parle d'une responsabilité juridique. Mais est-ce que chacun d'entre nous, médecins, patients ou simples acteurs de la vie sociale, nous n'avons pas en plus ou en dehors de cette responsabilité, une responsabilité morale qui est complètement différente et s'ajoute à la responsabilité juridique ? On peut s'assurer vis-à-vis de la responsabilité juridique. On a bien souligné cela. M. François Beaufile l'a dit à propos des essais qui sont sans bénéfice individuel direct ou avec bénéfice individuel direct. Il a bien souligné que ce qui faisait la grande différence entre ces deux essais, c'était la nature de l'assurance. Mais il n'y a pas qu'une responsabilité juridique, responsabilité contre laquelle on peut s'assurer. Il reste toute la responsabilité morale, celle sans doute dont parlait Nietzsche dans la phrase qui nous est citée : « Être responsable, c'est tenir ses promesses. », ou celle de René Char : « Les promesses qu'on s'est faites à soi seul. » Il y a un point important de responsabilité morale qu'on ne doit pas noyer sous un flot juridique.

Qu'est-ce qui fonde, finalement, cette responsabilité morale ? C'est l'autonomie de chacun d'entre nous, que nous soyons patient, malade ou simple acteur social. C'est dans la mesure où on est libre de ses choix qu'on peut en être responsable. Si un choix nous est imposé d'une façon ou d'une autre, que nous soyons soignant au sein d'une équipe où tel essai est imposé, ou que nous soyons patient et qu'on nous impose, dans la mesure où cela peut être fait, un protocole, on n'en sera plus responsable. On est responsable dans la mesure où on est autonome. C'est là que l'information devient importante. La phrase de la loi Huriet qui a été continuellement reprise, encore ce matin, dit que « le patient donne son consentement libre et éclairé ». Il est assez paradoxal de voir dans quel sens ces adjectifs ont été organisés. Est-ce que libre doit venir avant

éclairé ? On ne peut donner un consentement libre que si celui-ci est éclairé, bien entendu. Donc, je pense qu'il n'est pas anodin de remarquer que, justement, les adjectifs ont été rangés dans l'ordre inverse.

L'information est toujours due au patient

M. Thierry Casagrande a fait un parallèle entre recherche et soins. Bien entendu, ce parallèle doit être fait et avant lui Mme Christine Katlama l'avait déjà fait, ainsi que M. Michel Kazatchkine ce matin. La recherche fait partie du soin et les patients qui participent à une recherche sont, bien entendu, soignés. Ils ne participent pas seulement à une recherche. Dans ce cadre, on ne doit pas limiter l'information du patient qui participe à des recherches, quelle que soit la maladie, d'ailleurs. L'information est toujours due au patient. Il me semble qu'on l'oublie quelquefois.

Puisque nous parlons de l'information, ne faut-il pas se poser la question pour reprendre une phrase commune à propos de tout autre chose : est-ce que trop d'information ne tue pas l'information ? Finalement, en tout cas dans les protocoles de recherche, bien que la note d'information et le consentement éclairé soient écrits dans un langage compréhensible par tout le monde, est-ce que ce flot d'informations ne fait pas complètement disparaître les informations importantes, telles que, comme l'a souligné Mme Christine Katlama, les obligations du protocole : combien de prélèvements, combien de consultations, etc. ? Il me semble qu'à cet égard, la phrase du conseiller Belmont, quand il avait souligné jusqu'où doit aller, et pas plus loin, l'information, est importante. À cet égard, l'arrêt récent du Conseil d'État est très préoccupant. Si on doit tout dire, tout expliquer et faire signer, qu'en ressortira-t-il ? Est-ce que l'important ressortira vraiment ?

M. François Beauvils a souligné l'importance de l'information en cours d'essai. Cela me paraît effectivement essentiel, puisque la loi Huriet elle-même dit que le patient a le droit de quitter l'essai à tout moment. Comment quitterait-il l'essai et sur quelles bases, autres que des bases subjectives personnelles individuelles que nous devons respecter, s'il ne reçoit pas d'informations en cours d'essai, en particulier concernant des effets secondaires. De même qu'il paraît judicieux et éthique, comme le souligne M. Le Coz, de donner une information après l'essai – c'est la moindre des choses – à quelqu'un qui y a participé, ce qui est rarement fait.

Pour l'abus d'informations, il y a sans doute d'autres choses à dire. Il faut aussi souligner l'effet pervers que peut avoir l'information. Axer l'information dans un sens peut faire disparaître un certain nombre d'autres informations. C'est ainsi qu'on a beaucoup souligné, à juste titre me semble-t-il, que l'information fort bien faite sur la prévention du sida avait quelque peu laissé dans l'ombre l'information sur la contraception et que cela n'était sans doute pas étranger aux difficultés rencontrées actuellement sur les grossesses indésirées chez des jeunes filles.

L'effet d'annonce

On a très peu entendu parler de l'effet d'annonce, bien que cela figurait en sous-titre ou dans les items à traiter. Dans quel cas peut-on être amené à faire un effet d'annonce ? Sans doute pour attirer les projecteurs des médias vers soi. Il doit y avoir d'autres cas qui, sans doute, doivent pouvoir recouper la rétention d'information.

On a été très explicite et très franc, ce matin, sur la recherche menée par l'industrie pharmaceutique et sur le fait que c'est une industrie de profit, comme toutes les industries. À cet égard, les commentaires donnés étaient très francs. Il

me semble que dans l'effet d'annonce ou dans la rétention d'information, on peut avoir aussi quelque chose qui serait en rapport avec la montée brutale d'actions à la Bourse, par exemple. Il me semble que ce n'est pas du tout quelque chose qui sortirait complètement de mon imagination. De même que, dans la rétention d'information, on peut tout à fait imaginer que telle ou telle firme pourrait retenir des informations sur un nouveau produit tellement plus efficace qu'un autre produit que cette même firme fabrique aussi, avant d'avoir tiré suffisamment profit du premier. Là, j'invente un peu, je n'ai pas d'exemple.

Quant aux médias, on leur reproche quelquefois l'effet d'annonce. Si les industries pharmaceutiques sont des industries de profit, les médias vivent de l'information. Elles donnent donc des informations, c'est normal.

Pour en revenir à la responsabilité et pour en terminer, nous sommes chacun responsable des informations que nous divulguons ou que nous retenons. En se sentant soi-même responsable, en dehors de toute responsabilité juridique, simplement sur une responsabilité morale, on ne donnera pas des informations trop prématurément, alors, il n'y aura plus de problèmes avec les médias, tout au moins beaucoup moins.

Dr Gilles Pialoux
Hôpital Rothschild

Quelques commentaires en reprenant les différents éléments.

L'information est souvent un parent pauvre

Sur les rencontres conflictuelles dont a parlé Michel Setbon, concernant le comportement éthique, je crois que dans l'information autour des essais thérapeutiques, il peut y avoir conflit non pas d'éthique mais de déontologie, ce sont des choses que l'on oppose souvent. Les journalistes aussi ont un code de déontologie ; les médecins également. C'est vrai que ces différents codes de déontologie peuvent s'opposer. Il faut savoir aussi, mais c'est un vieux débat que nous avons eu avec Arcat-sida, il y a bien longtemps, que l'information, dans les essais thérapeutiques, est souvent un parent pauvre. On verra d'ailleurs comment l'articulation à la fois des spécialistes de l'éthique et des juristes ici s'est quelque peu crispée sur l'article L. 209-9, tout ce qui tourne autour du consentement éclairé, comme si c'était un satisfecit d'information et qu'on s'est peu préoccupé de ce qui se passe après le consentement éclairé.

Sur le plan « parent pauvre », la constitution de cette table ronde en est une illustration, puisqu'il n'y a pas de professionnel de la communication qui s'exprime en tant que tel ici... Ce n'était pas une critique. C'était pour dire que, souvent, les journalistes sont absents de ces débats et c'est dommage parce que c'est un maillon central et on leur reproche souvent beaucoup de choses. C'est bien qu'ils puissent s'exprimer parce qu'il y a quelques journalistes professionnels qui ont une réflexion sur l'éthique et sur la déontologie. Mais ce n'était pas une critique sur l'organisation, loin s'en faut.

Si du chemin a été parcouru depuis le déficit de communication de l'essai « Concorde ». Je crois que les grandes institutions de recherche ont toujours un déficit. Les ACTG, le MRC communiquent très peu pendant les essais. C'est assez global au problème des essais. Et ce n'est pas le cadre législatif qui a permis cela.

Un autre élément de commentaire est qu'il y a vraiment une perte de chance – j'utilise le terme aux confins du droit et de l'éthique – pour les patients inclus dans les essais sur au moins deux points. Cela est constitutif des essais

actuellement. Et je crois que personne n'est encore arrivé à briser cela, ni les CCPPRB ni les agences – donc l'ANRS. Sur le déficit post-consentement éclairé – j'ai bien aimé l'intervention de MM. François Beaufile et de Thierry Casagrande –, c'est clair qu'énormément de progrès ont été faits au niveau de la note d'information, de sa lisibilité mais il y a deux écueils. Le premier, c'est que l'information per-essai et surtout post-essai n'est quasiment jamais évaluée. Et le milieu associatif a d'autres charges que d'évaluer comment ont été perçus l'essai et l'information au-delà de ce qui est prévu par le législateur. Ce ne sont pas seulement les modifications, les amendements, les consentements de réinclusion quand la durée de l'essai est allongée. Je parle de l'information qui n'a pas un enjeu majeur pour l'essai mais qui peut avoir un enjeu majeur, je pense aux effets secondaires globaux, à l'information des essais concurrents qui me paraît aussi un point important. Donc, déficit per-essai à tous points de vue.

Le déficit actuel, et qui est amplifié par la situation actuelle du VIH, est celui de l'information concernant la concurrence. C'est là que se situe la perte de chance. J'entendais l'autre jour, dans une réunion du Citras où l'on présentait une enquête sur les co-infectés VIH-VHC, des collègues dire : « Vous avez fait votre enquête avant que les essais thérapeutiques commencent, c'est peut-être pour cela que les gens ne sont pas traités. » C'est très étonnant. Je pense qu'ici, personne a cette pratique de « bloquer » des patients face à un traitement sous prétexte que les essais vont débiter dans plusieurs mois ! L'information des essais concurrentiels est un vrai problème.

Une base de données en temps réel

L'Arcat, comme l'a dit Serge Le Coz, a été moteur avec son répertoire papier qui a été effectivement un outil fantastique. C'est dommage qu'il n'y ait pas eu une suite à ce répertoire et qu'il n'y ait pas une base de données en temps réel qui permette de savoir les niveaux d'inclusion des patients... Elle existe, mais elle n'est pas fonctionnelle au niveau national et elle ne concerne pas tous les essais, soit ANRS, soit hors ANRS (on pourrait faire un sondage pour savoir qui, dans cette salle, sait qu'il y a une base de données nationale qui permet de savoir si on peut être inclus dans un essai ou plutôt dans un autre). Je crois qu'il y a un problème d'information autour de cette base.

La communication de crise

Un autre point de commentaire porte sur la communication de crise. Des professionnels s'occupent de cela. On peut anticiper, la plupart du temps, sur les crises d'information qui peuvent survenir pendant les essais. C'est dommage, même si ce n'est pas dans leurs attributions, que, dans les recommandations que peuvent faire les CCPPRB dans un avis qui est donné – que ce ne soit pas une obligation, au sens avoir un avis favorable, mais un conseil – il n'y ait pas, sur certains essais à haute charge émotionnelle – je pense au problème de la femme enceinte mais pas seulement – une note d'information dans ce sens à destination des patients inclus qui soit exigée en même temps que l'avis des CCPPRB qui n'a de toute façon pas les moyens de vérifier que cela a été fait pendant toute la durée de l'essai.

Culture orale et culture écrite

Enfin, j'ai bien aimé, dans les commentaires, ce qui a été dit par M. Thierry Casagrande sur la culture orale et la culture écrite et sur l'obligation de moyens. Toute loi a un effet pervers. Je crois que le principal effet pervers de la « loi Huriet » – cela mériterait aussi d'être évalué – avec cette tradition écrite, ces consentements revus par le milieu associatif dans 50 % des cas ou un tiers des cas, est peut-être une déperdition, en fait, de transmission orale. Le médecin

s'abrite derrière ce document qu'il a donné, et ce qui est purement sa fonction de clinicien et qui est indissociable – M. Jean Dormont l'a dit, plusieurs intervenants l'ont repris – de sa fonction de chercheur. Je crois que cette lourdeur écrite au début de l'essai a des effets pervers, celui de limiter l'information pendant et surtout après l'essai, et celui de limiter le colloque singulier entre soignant et soigné, avec une tradition orale. Je ne suis pas sûr que la jurisprudence sur la preuve et la traçabilité de l'information soit un progrès. Au moins pour ce qui est de la transmission orale.

Pr Claude Bazin
CHU de Caen

Une information plurielle

Juste une remarque sur l'information. je suis assez partisan d'une information plurielle, pour prendre un adjectif à la mode. Pour avoir le maximum d'objectivité, je trouve que ce n'est pas mauvais qu'il y ait l'information par le médecin puis par les techniciens d'étude clinique qui s'entretiennent de tous les aspects pratiques et que, dans la mesure du possible, on essaie d'adresser un exemplaire du protocole au médecin de famille. Mais j'avoue que cela n'est pas fait de façon très régulière. Cela éviterait que, quelquefois, dans la relation médecin-personne malade, il y ait un certain impact qui fausse un peu le débat. C'est une contribution à l'objectivité.

Dr Françoise Linard
Hôpital Rothschild

Attention au stéréotype de l'angoisse

Ma remarque concerne plus particulièrement les propos de Mme Christine Katlama au sujet de cette espèce de stéréotype de l'angoisse qui serait associé à la dispense d'information. On constate quand même quotidiennement dans la clinique, que l'angoisse vient plutôt de l'absence d'information. Je crois que c'est effectivement un travail difficile que de dispenser des informations et de gérer les effets produits. Mais n'est-ce pas plutôt de cela que relève la difficulté ?

M. Thierry Casagrande
L'Entreprise médicale

L'information doit, avant tout, être claire

S'agissant de l'information, le revirement de jurisprudence de la cour de cassation, a sans doute été motivé en partie par le rapprochement entre le peu de contentieux en matière de recherche biomédicale et l'obligation de disposer d'un écrit. On en a déduit un certain temps, sans doute à tort, que l'information était bien faite dans le cadre des recherches biomédicales et que l'on devait donc procéder de la même façon pour les soins. Et la cour de cassation, dans son esprit en tout cas, a précisé – on a lu des écrits notamment de Pierre Sargos – que ce qu'on attendait de l'information n'était surtout pas une liste exhaustive. Ce serait d'ailleurs complètement contraire à l'article 35 du Code de déontologie médicale qui prévoit que l'information doit être claire. Or, claire veut dire non technique. C'est l'opposition même d'une information exhaustive. Elle doit donc être surtout synthétique et expliquée. En matière de recherche, la première information à donner, sans doute, est que l'on n'en mesure pas tout à fait les conséquences et les risques.

L'entrée dans un protocole

Une très courte remarque sur le problème de soin et recherche. Il faut tout de même bien dire que, par exemple, en matière de cancérologie, il est hors de question de bien soigner sans rentrer dans le cadre de protocoles. Il y a certainement des rapports très étroits entre la recherche et le soin. En revanche, entre le médecin et le patient, la relation n'est plus la même dès lors qu'il s'agit de recherche et non de soin. C'est une relation de confiance qui est d'un autre ordre. Quand on demande à quelqu'un la possibilité d'un tirage au sort, ce n'est pas la même chose que de lui dire : « Vous avez telle maladie ; je vais vous soigner. » C'est l'essence de la relation patient-médecin qui est modifiée. Il ne s'agit pas de différencier le soin et la recherche.

Deuxième point : la différence entre la culture de l'écrit et la culture de l'oral. Je ne peux qu'être totalement d'accord. Au niveau des CCPPRB, nous essayons de le faire, l'investigateur a souvent du mal à expliquer ce qu'il fait, et l'information telle que nous la concevons doit être un support écrit pour que l'investigateur informe son patient. Il ne s'agit pas de donner l'information au patient en lui disant : « Vous signez ça. » Il s'agit de le relire avec lui et de tout lui expliquer. Voilà comment nous concevons la chose. Malheureusement, les CCPPRB n'ont pas la possibilité de savoir ce qui est fait ensuite de l'information qu'ils ont modifiée.

Dernier point : nous avons eu un certain nombre d'informations à revoir. Cela concerne l'essentiel du travail des CCPPRB. Je dois dire que dans les informations qui ont été vues, revues par les associations de lutte contre le sida, nous avons rarement quelque chose à modifier. Par contre, celles qui sont en dehors du sida, nous avons très souvent beaucoup à modifier.

BENEFICES ET RISQUES DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

M. Yves Souteyrand

Agence nationale de recherches sur le sida

Nous avons souhaité que les intervenants puissent apporter leur éclairage sur un certain nombre de questions qui ont été posées. La première faire référence au conflit d'intérêt qu'il peut y avoir entre les enjeux individuels et les considérations collectives dans le développement d'essais thérapeutiques. Une question s'inscrit dans le prolongement de ce dont nous avons déjà discuté ce matin sur l'essai clinique comme garant d'une meilleure médecine pour la personne. Des réponses ont déjà été apportées. On n'a pas beaucoup parlé de la question des risques dans le cadre des essais cliniques et nous l'aborderons à nouveau. Enfin, une question très concrète fait référence aux essais sans bénéfice individuel direct et pose la question de la rémunération des personnes participant aux essais – rémunération qui est prévue par la loi mais qui n'est pas sans poser problème.

Dr Pierre de Truchis

Hôpital Raymond-Poincaré

Je commencerai d'abord par lister les bénéfices attendus pour la collectivité, pour le médecin, et pour le patient qui démarrent une recherche thérapeutique, pour aborder ensuite la discussion sur les bénéfices, en réfléchissant au choix qu'ont les patients et les médecins d'entrer dans un protocole, pour arriver enfin sur quelques problèmes particuliers et deux exemples.

Les bénéfices attendus par la collectivité

Je passerai très rapidement sur les bénéfices attendus au niveau collectif, déjà évoqué précédemment. Les premiers bénéfices sont l'augmentation du niveau de la connaissance scientifique, la réponse à des questions précises sur l'efficacité, la tolérance des produits ou des stratégies thérapeutiques, ainsi que la valorisation du système de recherche au niveau local, régional ou national, sans oublier les enjeux économiques à la fois pour les firmes et pour l'organisation de la recherche en France. Si, comme nous l'avons déjà évoqué, on pourra avoir accès à un traitement financé publiquement pour les essais thérapeutiques institutionnels (Inserm, ANRS par exemple), ceci ne règle absolument pas le problème de la recherche thérapeutique quotidienne faite dans les centres, qui n'est pas soutenue par des institutions, et pour laquelle se pose le problème du financement des médicaments.

Les bénéfices attendus par les soignants

Dans les enjeux individuels, il y a d'une part les bénéfices attendus pour les soignants : lorsque des médecins participent à la recherche, ils en ont ou ils en attendent des bénéfices, liés d'abord à la motivation personnelle et à l'implication dans leur travail quotidien. Le travail de soin du clinicien est quotidiennement un travail lié à la recherche. Ce n'est qu'au niveau institutionnel qu'il y a une séparation réelle entre la recherche et le soin. À l'état basal de l'hôpital public, la recherche et le soin sont constamment et quotidiennement liés. C'est donc la valorisation du médecin à l'égard de l'organisation de l'hôpital, à l'égard des institutions, ainsi qu'à l'égard des patients. C'est aussi un bénéfice sur le plan des carrières car, quoi qu'on en dise, la carrière hospitalière d'un médecin est

davantage basée actuellement sur la participation à la recherche clinique et aux publications qui en découlent, que sur les soins prodigués quotidiennement dans les hôpitaux. C'est la réalité, même si elle est critiquable pour une part.

Les bénéfices attendus par les patients

En ce qui concerne les patients, les principaux bénéfices sont de profiter de produits dont on pense qu'ils vont avoir une efficacité supérieure, donc d'être en avance dans l'évolution des stratégies thérapeutiques. C'est également une certaine assurance de la qualité des soins : entrer dans un essai thérapeutique assure une qualité de suivi, de surveillance des effets secondaires, de réflexion de l'équipe médicale sur les implications d'un tel traitement qui sont certainement un bénéfice. Par ailleurs, un regard éthique est porté à la fois par les investigateurs et par les CCPPRB, avec une fonction de contrôle de ces institutions. Le simple fait de réfléchir à un protocole, de réfléchir à une feuille de consentement et d'information, pour un médecin ou un investigateur, est quand même le garant qu'un certain nombre de questions ont été abordées préalablement, garantissant que l'investigateur est dans une démarche éthique, au moins dans sa réflexion à lui. Pour le patient, cela lui permet de considérer son traitement comme une démarche positive, et non passive, de prise en charge de sa thérapeutique.

Ces enjeux sont-ils conciliables ?

Comment grouper tous ces facteurs, ces bénéfices attendus, pour arriver à une certaine cohérence ?

La première notion à dégager est celle de risque de la recherche, puisqu'il y a risque. Il faut donc que dans la recherche il y ait discussion sur la sécurité pendant la recherche, mais aussi à la fin de l'essai, pour savoir dans quelles conditions les patients qui ont bénéficié de la recherche seront ensuite suivis, et quelles seront leurs possibilités de recours ultérieurs.

Deuxièmement, il faut faire coïncider les bénéfices attendus collectifs, ceux des médecins et des soignants, avec les bénéfices individuels, pour chaque patient. C'est-à-dire qu'il faut permettre également l'augmentation du niveau de connaissance des patients qui sont sujets de leur thérapeutique et non objets de la recherche.

Un troisième problème est celui de l'égalité des soins, de l'accès aux soins et aux thérapeutiques nouvelles, aux essais thérapeutiques nouveaux, ceci dans les différentes populations concernées. Il faut enfin que l'essai puisse permettre un certain contrôle de qualité éthique.

Les motivations du patient

Quels peuvent être les facteurs motivant un patient à entrer dans un essai ? D'après ma réflexion menée avec quelques patients entrés dans un essai, le fait qui paraît le plus important tiendrait à des convictions du patient liées à la relation du médecin et du patient, à la conviction du médecin quant à l'intérêt de l'essai thérapeutique, ainsi qu'à la qualité du contact entre le médecin et le patient. Il semblerait que ce phénomène de choix soit beaucoup plus important et beaucoup plus lourd dans la décision que les contraintes de la recherche par exemple. Elles sont importantes à connaître, mais, dans la pratique, elles sont rarement un obstacle réel à l'entrée d'un patient dans un essai thérapeutique. Un élément supplémentaire tient aux conseils que le patient va trouver à l'extérieur, en particulier dans les associations. Leur rôle est important, elles donnent un avis autre et libre sur la recherche, ce qui est très important pour les patients.

Cet aspect est probablement plus important que le fait de décider du protocole avec le médecin traitant et de confier complètement le patient à un moniteur d'étude clinique qui sera entièrement responsable de la recherche ensuite et expliquera réellement le protocole au patient. Personnellement, j'ai plutôt une vision de prise en charge globale des patients. Je ne pense pas que ce soit un espace de liberté supplémentaire pour le patient que de décider rapidement avec son médecin d'entrer dans un essai et de ne plus pouvoir ensuite réellement en discuter, du moins pas avec la même personne. Enfin, la représentation personnelle entre en jeu : l'idée que l'on se fait de la recherche, l'idée de cobaye, le problème du tirage au sort, le problème d'être acteur ou non de son traitement, ou d'attendre simplement un conseil scientifique.

Le choix du protocole par le médecin

Le choix du médecin est un peu différent. Il passe d'abord par un questionnement sur la pertinence de la question posée, sur la tolérabilité de la stratégie thérapeutique, et ensuite sur l'engagement personnel du médecin dans le processus de recherche dans un hôpital ou dans une institution de recherche. Une question importante est l'acceptation ou non, en fonction du protocole donné, du principe de placebo. À mon sens, un gros problème se pose actuellement sur le plan des études VIH quant au placebo. Bien qu'elles obéissent à des demandes de validation méthodologique, les études thérapeutiques sur les traitements antiviraux sont souvent discutables et non justifiées, surtout en ce qui concerne la période d'après l'étude. Par contre, pour des essais de traitements adjuvants par exemple, elles pourront être défendables.

Je me suis posé la question de savoir ce qui faisait que j'acceptais de participer à un protocole. La meilleure question selon moi est cette question ultime : « Quelles sont les raisons qui font que je vais proposer à mon frère ou à un copain séropositif d'entrer dans cet essai thérapeutique ? » Même si cette réponse n'est pas très satisfaisante, un peu « bateau », je pense qu'il faut en passer par là.

La question de la rémunération des patients

Un autre point concerne la rémunération. C'est un problème assez difficile, à cause de l'effet pervers qui pourrait créer des professionnels de l'essai thérapeutique. Ceci pourrait entraîner une prise de risque supplémentaire, une difficulté pour avoir une stratégie à long terme, un traitement suivi, et ne pas se trouver face à des patients tentés de faire des traitements successifs qui n'ont pas forcément de cohérence entre eux. C'est une discussion qu'il faut avoir. Je suis personnellement un peu sur la réserve sur ce point.

Les populations spécifiques

La question des populations spécifiques se pose également, que ce soient les patients des pays en voie de développement, les populations exclues en France, les femmes enceintes, le problème des femmes, surtout aux États-Unis, des enfants, des personnes âgées, des patients qui présentent des problèmes particuliers. Il faut des recherches adaptées à ces types de populations, et il faut permettre aux gens de rentrer dans ces essais.

Se pose enfin le problème de l'accès aux thérapeutiques grâce à la recherche dans les pays en voie de développement. Ce n'est pas le sujet, mais c'est important.

Deux exemples pour conclure

Deux patients que j'ai vus cette semaine ont participé à des recherches cliniques, et posent à mon sens un certain nombre des questions que nous avons évoquées.

Le premier est un patient contaminé depuis 1985 environ. Sa séropositivité est connue depuis 1987. Il a eu un sarcome de Kaposi en 1991. Il a refusé d'entrer dans l'étude « Concorde » initialement. En septembre 1992, il avait 267 T4, une charge virale – qui n'était pas plasmatique à l'époque mais qui était une mesure de la virémie cellulaire – qui démontrait une réplication virale importante. Il a été inclus dans le protocole « Delta », dans le groupe AZT plus ou moins ddC. On saura deux ans et demi après qu'il était dans le groupe placebo de ddC. Pendant toute cette durée de traitement, ses CD4 restent entre 170 et 198 par mm³, et la virémie cellulaire reste positive, bien que diminuée, pendant toute la durée. Lorsqu'il y a l'amendement dans « Delta » pour pouvoir faire bénéficier des patients de la mise sous 3TC, de traitements en ouvert par AZT plus 3TC, il en profite, avec des résultats totalement inchangés. En février 1996, en raison d'une certaine évolutivité clinique, notamment sur le plan du Kaposi, on décide de le mettre en trithérapie nucléosidique, puisque à l'époque, il n'y avait pas encore d'antiprotéases. Les résultats ne vont pas être très différents. En juin 1996, donc un mois après la mise à disposition des antiprotéases en France, il va être traité par d4T, 3TC, indinavir avec une charge virale initiale à 200 000 copies/ml. Ceci va avoir une efficacité sur les T4, qui vont remonter entre 360 et 400 pendant plus de deux ans. La charge virale va diminuer, mais seulement transitoirement, puis va remonter autour de 17 000. Il a des changements d'antiprotéases ultérieurement, mais qui ne seront pas très différents. Il est finalement inclus dans le protocole « Narval », où il est traité par une nouvelle combinaison sans antiprotéases, et à six mois il va avoir une charge virale indécélable, à moins de 20 copies, et des CD4 qui restent élevés à 550. La question qui est posée là, bien qu'on ne puisse pas la poser rétrospectivement, est celle du bénéfice, ou plutôt du manque de chance d'avoir eu une monothérapie par AZT dans le protocole « Delta ». On peut se poser la question de savoir si vraiment on ne savait pas plus tôt que les bithérapies étaient supérieures. Ceci pose un vrai problème.

Le second patient que j'ai vu, est un patient toxicomane actif, dont la séropositivité était connue depuis 1990, asymptomatique, mais qui a été inclus en avril 1995, parce qu'il avait une charge virale relativement élevée – de l'ordre de 30 000, avec des CD4 autour de 250 –, dans le protocole ouvert qui s'est appelé protocole « Stalingrad », un des premiers protocoles de trithérapie avec antiprotéases, alors que les antiprotéases n'étaient pas disponibles. Le traitement a été parfaitement efficace depuis 1995. Cela fait donc quatre ans que le patient est à moins de 20 copies, avec des CD4 relativement élevés, ceci avec un traitement qu'il poursuit, même s'il a été modifié par la suite, et une efficacité maintenue. Ce patient qui, pour certaines raisons que je n'ai pas détaillées, pourrait faire partie des patients exclus initialement des protocoles, toxicomane actif et largement désinséré, s'est finalement beaucoup investi dans ce protocole. Malgré le fait qu'il soit complètement déstabilisé sur le plan social, puisqu'il est maintenant totalement isolé, sans hébergement, et qu'il a replongé dans la toxicomanie active, ce patient reste actuellement très accroché à son traitement antiviral parce qu'il sait qu'il a participé à quelque chose et qu'il y a eu une efficacité.

M. Sébastien Dalgalarondo

Centre de sociologie des organisations, CNRS – Recherche pour l'ANRS

Les situations d'écart thérapeutique

Je parlerai d'une gestion du risque collectif, avec un cas spécifique, ce que j'appelle les « situations d'écart thérapeutique ».

Qu'est-ce qu'une situation d'écart thérapeutique ? C'est le moment où la thérapeutique avance et où, par conséquent, des essais thérapeutiques lancés quelques années auparavant sont en décalage avec les connaissances du moment, au moins pour le bras contrôle. Un exemple très clair : la confirmation des bithérapies avec l'essai « Delta ». Que fait-on avec les patients qui sont sous monothérapie ? Il y a donc eu des gens sous monothérapie, au moment où les bithérapies devenaient le standard de traitement. C'est ce que j'appelle des situations d'écart thérapeutique. Je vais essayer d'analyser ce risque, ce moment un peu spécial qui n'arrive pas tous les jours mais qui est un cas limite.

Le rôle du milieu associatif

Quel est le rôle, quelle est la capacité du milieu associatif dans ces moments ? Je parlerai surtout du TRT5, bien sûr. Dans « TRT5 », il y a traitement, recherche et thérapeutique. Le travail associatif peut se diviser en deux grandes branches : l'accès au traitement est la partie la plus visible du milieu associatif. C'est là qu'il a sans doute remporté les plus grandes victoires, en s'appuyant sur le dispositif législatif des ATU notamment. Les antiprotéases ont été obtenues ainsi en 1996, bien avant les autres pays européens.

La deuxième partie du travail du milieu associatif concerne la volonté de participer à la recherche, qu'elle soit publique ou privée. Il s'est agi d'essayer de discuter avec les différents membres de l'univers sida sur les points thérapeutiques qu'il fallait analyser en priorité, le *design* des essais, tout ce qui avait une relation avec la recherche. Ce travail a été beaucoup plus difficile. On lui présentait en effet le plus souvent des protocoles définitifs.

Un autre moment fort et symbolique est l'entrée de M. Didier Lestrade à l'AC 5, pour ce qui est de la recherche publique. Mais il faudrait peut-être évaluer, à travers les membres qui étaient à l'AC 5, la capacité qu'a eue le TRT5 à influencer les essais thérapeutiques au niveau de l'ANRS. Un bilan rapide : l'accès au traitement a relativement bien marché, la capacité à influencer la recherche privée et publique semble plus difficile. Mais le travail associatif a pu sans doute le mieux s'exprimer dans ces situations d'écart thérapeutique qui ont trait au problème de la recherche. C'est ce que je vais développer aujourd'hui. Pour le travail du TRT5, je renvoie aux écrits de Mme Jeanine Barbaud qui a amplement développé tous ces thèmes.

Coopération entre cliniciens, promoteurs et malades

En tant que sociologue, je propose d'analyser la recherche sous la forme d'une coopération, coopération structurée et rendue possible par un ensemble d'échanges entre les différents acteurs. En gros, il y aurait trois acteurs : les cliniciens, les promoteurs et les malades, qui coopèrent pour permettre la recherche thérapeutique, et qui coopèrent parce que chacun espère ou reçoit, des biens de cette coopération.

On peut distinguer quatre types de thérapeutiques. Le premier grand groupe d'essais sont les essais de développement mis en place par les industriels dont l'objectif principal est de produire le maximum de données dans un minimum de temps, pour obtenir l'AMM le plus rapidement possible. L'objectif est clair, c'est l'enregistrement.

Une deuxième catégorie regroupe les essais « médico-marketing », ceux que les laboratoires qualifient d'essais 3B. Ce sont des essais mis en place par les laboratoires pour permettre à leurs molécules de trouver une place dans l'arsenal thérapeutique, mais qui ne servent pas directement à l'enregistrement de ces molécules.

Le troisième type d'essais sont ceux mis en place par l'ANRS dont j'exclus les copromotions qui se sont faites au début de l'histoire de l'ANRS, comme avec le saquinavir de Roche. Il s'agit ici des essais exclusivement ANRS qui sont des essais purement stratégiques.

Quatrième catégorie : les essais que je qualifie d'investigateurs dont le promoteur officiel est soit un CHU, soit un investigateur, soit une association de médecins. Un exemple typique et récent est l'essai « Atlantique ».

Il y a donc quatre catégories d'essais. Il apparaît très vite que les essais les plus difficiles, les plus résistants, ceux qui présenteraient le plus haut degré de résistance à la modification, sont les essais de développement. Ce sont ceux où les enjeux financiers et les enjeux commerciaux sont les plus évidents. On comprend très bien qu'un laboratoire, face à une avancée thérapeutique, n'ait pas envie obligatoirement et immédiatement de bouleverser son essai de développement, ce qui pourrait retarder son enregistrement, mettre en péril sa démonstration, etc.

Pour revenir à la forme de coopération destinée à développer la recherche thérapeutique, on a d'une part un patient qui bénéficie d'une innovation, qui espère en tout cas en bénéficier, qui au pire se retrouve dans un bras de contrôle avec un traitement de référence avec, à la fin du protocole, l'espoir, et la plupart du temps l'obtention, de la molécule qui a été testée, même s'il était dans le bras qui n'en bénéficiait pas. Le premier souci du clinicien, d'autre part, serait de mieux soigner ses patients, de participer à la recherche. Il n'y a pas de service de pointe sans recherche thérapeutique, dans le sida en tout cas. Le professeur Katlama a expliqué que c'était consubstantiel. Il faut faire de la recherche pour avoir un service de pointe, pour offrir le meilleur soin possible aux malades. Participer à la recherche, c'est aussi nouer des contacts avec des laboratoires. L'apport cognitif est évident : on a accès à des informations, on développe des liens avec les laboratoires qui peuvent permettre de faire d'autres essais, donc de multiplier les recherches.

Après les patients et les cliniciens, le troisième acteur est le laboratoire. Dans le cadre d'essais de développement, puisque ce sont ceux-là qui posent le plus de problèmes en matière de résistance à la modification, son objectif clair est d'avoir des données rapides, « propres », en temps utile, avec une inclusion qui se fait dans les temps. Il peut tenter de s'appuyer sur le clinicien, l'investigateur-coordonateur, pour faire passer des messages comme une sorte de héraut académique, héraut au sens de porteur de messages auprès de la communauté médicale, ou plus généralement dans des conférences internationales.

Il y a donc un échange entre ces différents acteurs. Les cliniciens sont plutôt demandeurs d'essais (peu de phases 2 se font en France), qu'ils soient de développement ou autres. Les laboratoires, eux, ont la capacité de choisir leurs cliniciens. Ils sont plutôt dans une position de force quand ils proposent des essais de développement, très désirés du fait de leur rareté. Nous avons donc une position de force des laboratoires, avec des cliniciens très demandeurs.

La gestion collective de l'écart thérapeutique

Pour revenir à la situation d'écart thérapeutique, il est intéressant de voir comment la question est gérée collectivement. C'est un cas limite, mais qui est appelé à se reproduire dans une pathologie où la thérapeutique évolue très vite. La présence du milieu associatif dans cette gestion du risque collectif permet premièrement de sortir du cadre très restreint malade-clinicien-laboratoire. Sa capacité d'alerte en cas d'écart thérapeutique permet d'informer le malade directement, par les médias et par sa capacité à médiatiser un message, d'informer le patient et de sortir un peu le problème du triangle restreint malade-clinicien-laboratoire. Il permet aussi de créer une sorte d'espace plus élargi où les différents membres de la communauté scientifique sont susceptibles d'apporter leur opinion par rapport à ce risque potentiel, qu'il faut après tout juger.

Pour revenir au cas de l'essai « Delta », certains pourraient dire qu'après tout une monothérapie pendant trois mois encore, pour finir l'essai en cause, n'est pas si dangereuse que cela, et qu'il vaut mieux ne pas modifier l'essai pour permettre à la molécule d'arriver plus vite. Il y a là des arbitrages à faire. Le mérite de l'action associative qui lance une alerte est de permettre cette discussion.

Un deuxième mérite de cette action associative est d'informer directement le patient. Sans information, on ne peut pas dire qu'il y ait perception du risque. Percevoir un risque, c'est avant tout être informé de ce risque. Sans tomber dans une vision constructiviste du risque qui voudrait dire que tout risque n'existe qu'à partir du moment où il est énoncé, on peut dire tout de même que l'information participe à l'évaluation du risque. C'est ce à quoi fait référence le consentement libre et éclairé. L'action associative a le mérite de permettre une information du malade et après de discuter autour du risque.

Enfin, son mérite le plus grand est de permettre aux cliniciens qui sont demandeurs d'essais et qui ne veulent pas forcément altérer la relation de confiance qu'ils ont nouée avec les laboratoires, d'avoir un tiers garant, associatif qui, par sa dénonciation, permet un débat plus libre entre cliniciens, laboratoires, voire dans certains cas les instances publiques.

Ce matin, le président du CCPPRB nous a appris que les CCPPRB n'étaient pas en charge d'évaluer les essais thérapeutiques en cours. C'est à l'Agence du médicament d'évaluer ces essais en cours pour voir s'ils ne deviennent pas inéthiques ou trop risqués pour certains patients. Jusqu'à présent, l'Agence n'a pas fait ce travail ou, en tout cas, elle n'a pas mis en place de structure pour évaluer en temps utile la pertinence des essais. Dans ce cadre, le milieu associatif remplit donc une case vide qui se comblera peut-être un jour par un dispositif quelconque.

En conclusion

Enfin, je voudrais conclure par trois remarques. Cette vigilance thérapeutique du milieu associatif contribue à ce que l'on pourrait souhaiter, c'est-à-dire un consentement éclairé permanent, permanent car informé en permanence. Je pense que l'action associative a contribué à ce consentement éclairé permanent.

Deuxième remarque : je pense qu'il serait intéressant d'aller voir dans d'autres pathologies comment sont gérées ces situations. Certains pourraient peut-être nous donner des éléments. La pathologie sida, même si elle est spécifique, n'est pas hors normes. Il devrait y avoir dans d'autres pathologies, d'autres cas limites de ce type, et il faudrait voir comment ils sont gérés.

Dernière remarque qui concerne la rémunération : si on parle de rémunération des patients dans le cadre d'essais thérapeutiques, il faudra bien spécifier lesquels. Si on parle de rémunération, il faut l'analyser dans le cas d'une coopération et se poser la question des effets pervers possibles de cette rémunération qui pourrait attacher encore plus un malade à un essai thérapeutique, et rendre encore plus difficile sa sortie de l'essai.

M. Didier Lestrade

TRT5

L'accès aux nouvelles molécules

Quand Act Up a commencé à s'intéresser à la recherche en 1990, des réunions ont été instaurées entre l'ANRS et les associations. Je me rappelle qu'un des leitmotivs de Jean-Paul Lévy était de dire que participer à un essai thérapeutique n'était pas équivalent à un traitement. J'ai toujours été étonné de voir que l'ANRS avait déjà un train de retard à l'époque, dès le départ. Avant l'essai « Delta » surtout, les patients participaient à des essais car seuls ces essais leur permettaient d'avoir accès à des traitements nouveaux, comme la ddl ou la ddC, ou des molécules contre les infections opportunistes. Avec l'instauration d'un travail entre l'ANRS et le TRT5, nous avons eu très vite notre mot à dire sur le *design* des essais et surtout l'effet de consentement éclairé.

Aujourd'hui, avec le recul, on peut considérer que cette collaboration qui continue a grandement aidé les malades qui se plient à la recherche. Ensuite, nous avons conceptualisé ce que nous appelons entre nous, dans les associations, le tapis rouge. Les malades qui entrent dans les essais ont droit à ce qui représente le meilleur dans le suivi thérapeutique. Ils sont partenaires, ils ont droit au respect. Les malades sont entrés dans des essais parce qu'ils avaient accès à des nouvelles molécules mais aussi parce qu'ils bénéficiaient ainsi des outils novateurs qui n'étaient toujours pas disponibles dans la pratique hospitalière. Ce fut le cas pour les tests de charge virale, puis les tests de résistance, et aujourd'hui les dosages plasmatiques.

Le dédommagement financier des patients

Lors de trois réunions en 1997 entre l'ANRS et le TRT5 sur les modalités de participation des malades à la recherche, nous avons ouvertement discuté de ce qui était possible pour maximaliser l'enrôlement des malades dans les essais. C'est alors que, pour la première fois, nous avons parlé officiellement du dédommagement financier des patients dans les essais sans bénéfice direct. Je vous rappelle que la loi Huriet stipule que le dédommagement peut être envisagé. Selon la loi, une indemnité peut être versée à ceux qui se prêtent à la recherche en compensation de contraintes subies. Mais cette loi que nous trouvons aujourd'hui obsolète au moins sur ce point, n'est pas allée plus loin. Lors de cette réunion à l'ANRS, j'avais donné l'exemple d'une réunion entre le TRT5 et le laboratoire Hybridon qui lançait un essai, essai particulièrement lourd pour les patients. Nous avons réussi à obtenir avec le laboratoire un dédommagement de 8 000 francs à 9 000 francs pour les malades. Quand j'ai donné cet exemple lors de la réunion, je me souviens de la réaction un peu outrée de Mme Christine Katlama qui m'a dit : « Si votre travail au TRT5 consiste à discuter le bout de gras avec l'industrie, ce n'est pas très joli ! » Je ne lui ai pas répondu qu'en tant que chef de service, elle s'y devait probablement aussi ! Pour lancer des essais novateurs, nous savons très bien qu'il y a des rapports très étroits entre l'industrie et les chefs de service. La semaine dernière encore, j'ai entendu à l'AC 5 M. Daniel Sérénis s'offusquer en disant : « Je croyais qu'on avait décidé une fois pour toutes que les malades ne recevraient aucune

rétribution. » Ce genre de réflexion m'énerve lors des réunions. On n'aborde pas ce sujet et on part du principe qu'il est réglé.

Les essais sans bénéfice individuel direct

Ce problème est désormais intenable et doit être résolu au plus vite pour plusieurs raisons. Il y a une crise de l'enrôlement dans les essais aujourd'hui. Le système des ATU que le mouvement associatif défend a écarté des essais des malades qui trouvent ailleurs leur traitement. De plus en plus, des essais sont proposés à l'AC 5, à l'ANRS, sans bénéfice direct. Il y a deux mois, c'était l'essai « Sita-VIH », qui administre du neupogène à dose forte pour des malades qui n'en tirent aucun bénéfice, à part des effets secondaires graves. Aujourd'hui, c'est l'essai « Cophar 1 », qui évalue les dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase.

Les malades subissent donc deux handicaps : celui de participer à un essai, et celui de risquer de ne pas bénéficier d'un dosage plasmatique non aveuglé qui leur serait peut-être administré dans la vraie vie. C'est pour moi l'exemple typique de la recherche barbare, un peu comme l'essai en primo-infection « ANRS 053B » qui a fait miroiter aux patients une possible éradication du virus pour les diriger vers des biopsies ganglionnaires, sans que ceci soulève la moindre question des CCPPRB.

Je note en passant que, dans le milieu associatif, nous nous méfions beaucoup de ce qui se passe dans les CCPPRB, et de la façon dont le travail est fait ou pas fait, dans ces CCPPRB. Quand on sait que l'essai « ANRS 053B » n'a gardé que 38 patients sur 63 personnes, on voit bien là l'exemple d'une recherche sans ménagement pour les malades, recherche qui du coup est vouée à l'échec. De même pour les essais où l'on a évalué la charge virale dans le sperme, en considérant que les gens donnent leur sperme comme ça, d'une manière gratuite, que cela les amuse...

Je connais vos arguments qui sont toujours les mêmes. Si on dédommage les malades dans les essais sans bénéfice direct, c'est le spectre de la recherche américaine qui apparaît. Les malades défavorisés vont servir de vache à lait pour la recherche. Mais ces essais pointus, sur la pharmacologie ou les dosages plasmatiques par exemple, ne s'adressent jamais aux minorités. Les usagers de drogues sont souvent exclus, et pour une personne qui a accès à un essai comme « Stalingrad », des milliers de toxicomanes n'ont pas accès aux essais, simplement parce que la toxicomanie fait partie des critères d'exclusion. Je sais très bien pourquoi on les exclut, mais parfois ils sont exclus des essais d'une manière complètement pratique, rapide, sans vraiment réaliser ce que l'on peut faire. Sont exclus aussi les SDF et les précaires car ils n'ont pas de couverture sociale. Tout le monde sait les liens étroits entre la précarité et la mauvaise observance. Les pauvres, de manière générale, ont toujours été écartés des essais les plus novateurs. De plus, la loi stipule que toute personne qui se plie à la recherche, quelle qu'elle soit, ne peut dépasser un plafond de 20 000 francs par an. L'industrie a montré de temps en temps qu'on peut trouver un équilibre financier. Par exemple, Glaxo a rémunéré à hauteur de 5 000 francs les participants de l'essai « Trizivir ». Finalement, le prétexte éthique généreux qui voudrait protéger les personnes précaires de la recherche ne fait que bloquer la situation. Comme rien n'est fait, la situation est paradoxale et devient inéthique. Qui est-ce qui perd ? Ce sont les malades qui participent à ces essais.

Comment sortir de cette impasse ?

Il faut que l'ANRS qui est notre principal interlocuteur au TRT5, sorte de la passivité. Un groupe de travail doit être créé entre l'ANRS et le TRT5 pour

trouver des solutions légales et financières à cette situation. Je propose que le TRT5 soit l'instance à même de reconnaître un essai sans bénéfice direct et de discuter directement avec l'investigateur ou avec le laboratoire pharmaceutique du montant financier à donner au patient. Le TRT5 n'en tirera aucun bénéfice. Défendre les malades dans tous les cas et envisager ce qui est meilleur pour eux fait partie de nos prérogatives. Mme Christine Katlama, lors de la dernière réunion à l'AC 5, a dit : « On ne va pas commencer à faire des essais pour plaire aux associations ! » Mais si ! C'est pourtant ce qu'il faut faire. Nous représentons les malades et nous devons faire en sorte que tout soit fait pour leur bénéfice. C'est en fait un glissement de la recherche que nous combattons, et j'ai encore d'autres arguments.

La recherche est une entreprise commerciale. Quand on voit l'importance des budgets qui passent à l'AC 5, une rétribution des malades est finalement un poste très secondaire. Pour l'industrie, par exemple, ces sommes sont complètement ridicules face aux enjeux soulevés. Tout ce qui est invasif et contraignant a un coût. Même si le sang en France est gratuit pour les donneurs, nous considérons que ce sang a un prix pour les personnes malades. C'est à partir de ces sérothèques et des plasmathèques que la recherche avance. Dans l'essai « Viradapt » par exemple, les dosages plasmatiques sont aveuglés jusqu'à la fin de l'essai, alors qu'aujourd'hui un malade a le droit d'avoir accès à ses dosages. Dans la pratique courante, tout le monde ne le fait pas, mais certaines personnes ont accès à ces essais. Pour l'essai « Sita-VIH », dix personnes sont concernées. Les dédommager ne coûterait rien par rapport au budget général de l'essai.

Enfin, le dédommagement est pour moi un signe symbolique qui montre que la recherche ne se développe pas sans un regard sur les efforts que portent les malades pour aider les chercheurs. L'époque du sang qui coule comme ça dans les services, sans penser aux conséquences, est finie pour moi. Cela fait maintenant quatre ans que je parle de ce problème et rien n'est fait. Au TRT5, la cohésion est totale sur le sujet, il n'y a pas une voix qui diffère de la mienne. Je suis fatigué d'attendre que l'ANRS et l'industrie se mettent enfin à traiter les malades comme il faut. Je suis fatigué de répéter toujours la même chose à l'AC 5, à l'ANRS, face à des chercheurs qui me regardent comme si j'étais un fou. Mon intervention est aujourd'hui un ultimatum. Si l'ANRS et l'industrie n'évoluent pas sur ce point, le TRT5 ne se gênera plus désormais pour condamner publiquement des essais barbares et pour influencer directement les malades pour qu'ils refusent de participer à ces essais. C'est notre devoir. Pour nous, l'argent n'est pas un sujet tabou. Nous ne pouvons assister à cette recherche sans réagir. Trop de retard a été pris, nous en subissons aujourd'hui les conséquences.

Pr Jean-Michel Alexandre

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Je voudrais dire quelques mots à titre d'introduction sur ce que sont les essais, même s'il est plus facile de mettre l'accent sur ce qu'on pense être négatif par rapport à ce qui est positif. Je voudrais vous dire ensuite comment l'Agence voit les essais cliniques, sous quel angle au plan des bénéfices. Je terminerai en vous disant quels sont nos efforts actuels pour faire évoluer le cadre des essais cliniques dans un domaine technique.

Essais avec ou sans bénéfice individuel direct

Selon M. Sébastien Dalgalarondo, il y a quatre types d'essais cliniques. Je n'en trouve que deux, c'est un problème de nuances. Il existe les essais sans bénéfice individuel direct : cette appellation est généralement très mal comprise ;

elle signifie que l'objectif de la recherche est sans finalité thérapeutique mais a pour détermination l'amélioration des connaissances. Par ailleurs, on trouve les études cliniques, la recherche biomédicale avec bénéfice individuel direct, pour lesquelles, dans le protocole, il est clair que l'on poursuit une finalité thérapeutique. Si l'on veut se rapporter à la terminologie généralement employée, les essais de phase 1 et de phase 2A sont sans finalité thérapeutique, sans bénéfice individuel direct. En revanche, les essais de phase 2, notamment les essais visant à lier les doses à un effet thérapeutique, et les essais de phase 3, sont des essais avec bénéfice individuel direct.

La rémunération : je voudrais souligner le fait que, dans une collectivité, notamment dans le domaine des essais cliniques, à un moment donné, un certain nombre de choses sont permises, alors que d'autres ne le sont pas. Il existe trois dispositifs législatifs et réglementaires. On a cité la loi Huriet qui s'impose à tous. Peut-être faut-il la modifier ? La loi Huriet ne prévoit pas, pour les essais avec bénéfice individuel direct, quelque reversement financier que ce soit. Pour des essais sans bénéfice individuel direct, il n'est nullement question de contrepartie financière mais, comme l'a dit M. Didier Lestrade, il est possible d'envisager des indemnités à titre de compensation pour contraintes, avec un plafonnement qui est fixé par arrêté de l'Agence du médicament ou du ministère de la Santé. On ne doit pas excéder une certaine somme, de 20 000 francs actuellement.

Positions et avis éthiques

Deuxièmement, il existe des positions et des avis éthiques. Je me tourne vers le Pr Didier Sicard qui est dans la salle. Il existe d'une part un Comité national consultatif d'éthique qui prend position sur un certain nombre de problèmes de collectivités, sachant que les positions éthiques évoluent en fonction des lieux et du temps. Ce qui est accepté en Belgique n'est pas forcément accepté en France, en partant pourtant des mêmes principes. Le Comité national d'éthique et les positions éthiques reflètent en général la position de la collectivité sur ce qu'il est souhaitable de faire et ce qu'il n'est pas souhaitable de faire, mais je ne parlerai pas à la place de M. Sicard ! Il existe par ailleurs les CCPPRB : les comités consultatifs de protection des personnes participant à la recherche biomédicale. Ce ne sont pas des comités d'éthique, mais leur rôle est de veiller en particulier à la protection des participants aux essais. Tout à l'heure, on a dit qu'en cas d'écart thérapeutique, personne ne se préoccupait du retentissement négatif pour les malades. Il pourrait importer que ce soit d'abord les investigateurs car il a été dit que la recherche et le soin ne devaient pas être totalement dissociés et, pour certains, recherche et soin sont conjoints.

Je pense que certains industriels ont également en tête de ne pas faire des essais qui sont en complète divergence avec le niveau de connaissance à un moment donné. Et les CCPPRB ont pour rôle, ou devraient avoir pour rôle, de suivre les protocoles. Je ne suis pas sûr que dans la loi Huriet un suivi des protocoles ait été prévu, mais cela me paraît essentiel. On donne un avis au départ, mais un avis n'est pas éternellement valide. Il y a une évolution. On obtient des données. C'est très clair dans les essais, il y a souvent des analyses intermédiaires, il existe des comités de pilotage, de suivi, qui prennent les décisions en fonction des résultats touchant à l'efficacité et aux effets indésirables. Mais la piste que vous nous donnez est bonne, et nous la suivrons à l'Afssaps, même si nous intervenons ou si nous devons intervenir en troisième ou quatrième instance.

L'information sur les nouvelles molécules

Donc deux points dans le domaine des dispositions législatives et réglementaires, les problèmes éthiques et de protection. Le troisième domaine est un domaine technique, scientifique, le domaine de l'Afssaps. La mission est de régler les problèmes techniques, médicaux essentiellement. Dans ce contexte, quel est l'apport des essais ? Les essais pour nous sont absolument indispensables. Nous essayons de les privilégier à tout moment, même et surtout lorsque nous mettons à disposition des médicaments sous le statut d'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation). Dans certains cas, nous refusons de donner des ATU pour aller vers l'essai. En aucune façon, jamais l'ATU ne doit remplacer un essai. Ce serait catastrophique. C'est probablement de temps en temps désastreux. Pourquoi ? Parce que chaque fois qu'on parle de médicament, on sous-entend substance chimique ou biologique accompagnée d'une information. Le médicament, c'est surtout l'information. On ne peut pas utiliser une molécule, aussi intéressante qu'elle puisse être, s'il n'y a pas l'information. Je me souviens d'une des premières ATU qui avait été délivrée par l'Agence pour les inhibiteurs de protéases en 1996. À partir de fin février-début mars, pendant un mois, alors qu'on s'était tous battus pour obtenir du produit, il y a eu très peu de demandes. Les investigateurs savaient qu'ils pouvaient obtenir le produit, mais ils n'avaient aucune donnée les informant sur la façon de l'utiliser. Donc pourquoi fait-on des essais ? Pour connaître le produit qui deviendra un médicament et pouvoir l'utiliser, sachant que ces essais de développement permettent d'arriver à un moment donné à une estampille officielle qui est l'autorisation de mise sur le marché. Nous sommes donc très contents lorsque nous arrivons à l'autorisation de mise sur le marché car nous avons un faisceau d'évidences, de connaissances qui est estimé un moment donné comme satisfaisant et suffisant pour une utilisation large, tout en sachant parfaitement que l'évaluation du médicament devra se continuer, en particulier toujours par des essais, mais aussi par tous les modes d'observation possibles, en particulier par des suivis de pharmacovigilance, mais pas uniquement par eux.

Les autorisations temporaires d'utilisation

Nous avons aussi conscience que le moment où nous octroyons une autorisation de mise sur le marché permet la mise à disposition d'un médicament quelquefois intéressant, c'est ce qui est l'objectif. C'est ici qu'il existe un problème. Premièrement, cette mise à disposition, par l'autorisation de mise sur le marché, prend du temps. Il est le plus souvent connu bien des mois avant l'autorisation de mise sur le marché qu'un produit peut être intéressant pour des malades, d'où l'intérêt d'une mise à disposition plus précoce sous un autre statut qui est l'ATU, que nous avons créé en 1993. Les directives européennes nous le permettaient. Je pense que ce système a relativement bien fonctionné. Mais même pour obtenir des produits sous ATU, il faut être relativement proche de l'autorisation de mise sur le marché. Pourquoi ? Les associations le savent bien. Les firmes pharmaceutiques ne produisent des lots de taille industrielle, ou des lots de taille suffisante pour alimenter leurs essais et éventuellement d'autres traitements, qu'à partir du moment où elles ont des données qui leur permettent d'entrevoir la probabilité élevée d'une autorisation de mise sur le marché. Plus on est à distance d'une autorisation de mise sur le marché, moins la firme est disposée à produire des médicaments, même des médicaments intéressants. C'est un des problèmes auquel nous nous heurtons. La distance de l'autorisation de mise sur le marché a des retombées négatives indirectes sur la mise à disposition sous d'autres statuts, comme les ATU nominatives et de cohorte en France.

Essais de développement, essais de stratégie thérapeutique

J'ai omis de dire en introduction que non seulement il y a deux types d'essais, sans bénéfice individuel direct et avec bénéfice individuel, mais qu'il y a aussi les essais de développement, opposés aux essais de stratégie thérapeutique, destinés à étudier la meilleure utilisation possible du médicament dans telle et telle situation.

Quel est notre effort actuel ?

Notre effort actuel est, pour les médicaments d'infection à VIH, de changer les règles, de façon à coller davantage à l'évolution des connaissances et au niveau actuel de connaissance. Nous pensons que les recommandations pour les essais cliniques qui sont suivies à travers le monde, notamment aux États-Unis et en Europe, ne correspondent plus à la réalité. Elles sont totalement insuffisantes dans certains domaines comme la pharmacocinétique dont on a de plus en plus besoin dans le cadre d'essais mais aussi de plus en plus en routine pour suivre les malades, la vérification de l'adhérence du malade au traitement, l'interaction pour éviter des effets indésirables. Les recommandations sont essentiellement axées sur le développement de molécules chez des malades naïfs, ce qui correspond encore au plus grand marché et qui, bien entendu, intéresse d'abord et surtout les firmes pharmaceutiques. C'est là-dessus qu'elles se combattent, qu'elles s'efforcent de gagner des parts.

Or, les problèmes thérapeutiques sont très clairement les malades qui sont en échec, soit partiel, soit total, des thérapeutiques existantes, c'est-à-dire des douze médicaments qui sont en autorisation de mise sur le marché, plus les trois ou quatre qui sont disponibles par l'intermédiaire des autorisations temporaires d'utilisation. Nous pensons donc qu'il faut réaliser des essais plus que nous ne le faisons actuellement, de façon plus systématique. Que les firmes reçoivent le message, qu'elles en soient les promoteurs, notamment chez les malades en échec partiel, pour lesquels la substitution d'une molécule antirétrovirale intéressante peut foncièrement changer les résultats du traitement. Ceci va être proposé, nous allons nous faire aider, pour ces modifications de propositions des recommandations qui sont européennes, par le groupe de travail de l'Afssaps qui est présidé par le professeur Daniel Vittecoq, pour mettre sur la table un certain nombre de propositions au mois de mars à Londres au niveau de l'Agence européenne. Ces propositions prendront en compte, bien entendu, l'émergence des nouveaux outils, le phénotype, le génotype, et proposeront d'envisager des développements spécifiques, avec des indications restreintes chez des malades en échec thérapeutique, sur les bases suivantes : premièrement, présomption au départ d'activité thérapeutique chez ces malades en échec thérapeutique, soit sur la base d'une pharmacocinétique extrêmement intéressante, la molécule ayant les mêmes résistances croisées que celles déjà existantes, mais pouvant être utilisée à des concentrations 100 fois, 200 fois ou 1 000 fois plus importantes que les concentrations thérapeutiques, ou des molécules dont nous aurons des données indiquant qu'il n'y a pas de résistances croisées, ou qu'elles ne sont pas systématiquement croisées, d'où l'intérêt du phénotype et de l'interprétation de la ou des mutations. Ce départ a permis de sélectionner des molécules qui seront étudiées dans des conditions encore à définir pendant un temps court, sur un nombre relativement restreint de malades, de façon à pouvoir obtenir une idée nette de l'efficacité de ces molécules et de leur tolérance chez des malades en échec thérapeutique. Nous pensons ainsi qu'il sera peut-être possible, du moins nous le souhaitons, sur des indications limitées, d'autoriser de nouveaux antirétroviraux plus tôt, donc d'obtenir une mise à disposition par l'autorisation de mise sur le marché plus précoce, mais aussi que les firmes pharmaceutiques, parce qu'elles seront plus proches d'une autorisation de mise sur le marché, commenceront à produire de

façon industrielle plus précocement leurs médicaments qui deviendraient ainsi disponibles sous autorisation temporaire d'utilisation.

Dr Françoise Linard
Hôpital Rothschild

Un malade peut-il tirer profit de sa maladie ?

J'ai une question pour M. Didier Lestrade que je remercie pour la qualité de sa communication. Vous évoquiez le fait qu'il est d'usage, dans les expérimentations sans bénéfice individuel, d'indemniser les volontaires « sains ». Parmi les résistances que vous entendez à l'égard de l'argent, ne croyez-vous pas que c'est aussi le statut du malade qui, dans le cas d'un séropositif asymptomatique est parfois une simple mesure biologique qui, éventuellement crée des résistances à l'idée de la rémunération. Je veux dire par là : est-ce que ce n'est pas socialement difficile à admettre qu'un malade tire profit de sa maladie ?

M. Didier Lestrade
TRT5

Le patient est-il toujours libre de refuser un essai ?

Je ne suis pas si sophistiqué que cela. Je pense au malade qui subit... Je ne pense pas aux malades qui vont bien. J'envisage toujours le pire. Je ne sais pas si les essais qui sont proposés maintenant à l'ANRS ou que l'industrie fait sûrement, laissent vraiment un libre-arbitre au malade, face à un investigateur ou un médecin qui sait vendre son essai, qui a un peu un pouvoir d'influence sur son malade. On sait très bien que les malades qui participent à des essais de pharmaco ou alors des essais sans bénéfice direct sont des malades un peu gentils, un peu faibles ou alors qui ont vraiment envie d'aider la recherche d'une manière altruiste – cela existe peut-être un peu moins. Quand on voit l'impact qu'ont certains médecins vraiment très charismatiques sur leurs malades, je crois que les faire participer à des essais où on les bloque pendant deux jours, etc., pour faire des prises de sang, je me demande où est le libre-arbitre du malade.

Un exemple : comme beaucoup de personnes, j'ai participé à un essai de surcharge de glucose dans le cadre des lipodystrophies à Rothschild. Comme des centaines de personnes, je suis arrivé à l'hôpital le matin, je n'avais pas mangé, on m'a fait une prise de sang, après on m'a fait avaler un verre de sucre d'ailleurs assez « dégueulasse » ; puis une prise de sang une heure après. En fin de compte, on m'a donné un plateau-repas franchement dégoûtant. Je n'ai bu que le café, pourtant j'avais vraiment faim. Et le matin, j'ai vraiment besoin de café pour me réveiller. C'est un exemple typique pour un petit essai qui est en plus à l'intérieur du service, qui va donner des datas seulement pour la cohorte de service : je n'ai pas eu de bénéfice, cela ne m'a pas apporté d'information sur mon suivi, je me suis plié à quelque chose dans la recherche et je n'ai même pas été bien traité. C'est rien du tout une surcharge de glucose, ce n'est pas grave. On sait très bien qu'il y a des choses beaucoup plus handicapantes comme des biopsies. Mais, moi, je fais partie des malades un peu idiots qui se sont dit : allez, je vais le faire parce que tout le monde le fait. Je crois que, dans la médecine, on utilise beaucoup ce truc-là : « Vous savez, tout le monde le fait, il faut que vous fassiez votre surcharge de glucose, etc. » Je pense que ce n'est pas normal. Si on n'est même pas capable de préparer un repas normal pour une personne qui, à 11h30-midi n'a rien pris depuis la veille, je crois que cela veut dire que la médecine ne fonctionne pas très bien. C'est pour cela que moi, je demande tout de suite ce qui est optimal. Je pense aux personnes qui sont

vraiment dans une situation où elles vont faire des essais avec des ponctions lombaires et il n'y a pas d'ambulance pour les ramener chez elles. On n'essaie même pas de les rétribuer au niveau de leur retour à la maison avec une note de taxi. On sait très bien que ce n'est rien au niveau de l'argent. Simplement, le système financier n'est pas adapté pour faire passer de l'argent qui vient de l'investigateur ou du service hospitalier ou même de l'ANRS vers le malade. Je crois que c'est une situation qui ne va pas pouvoir durer longtemps. Il faut faire attention à ce que l'on fait aux gens. Ce qui m'a super-révolté, depuis trois ans, je parle de l'essai « ANRS 053B », je crois qu'on a vraiment abusé de la crédulité des gens. C'est à l'époque de David Ho, du « frappez fort », du « frappez tôt ». On a vraiment fait croire à des gens qu'on allait éradiquer le virus et on leur a fait des trucs invasifs comme des biopsies. Dès que j'entends le mot « biopsie », je dis : « rémunération », parce que c'est du tissu humain, ce n'est pas n'importe quoi, ça fait un peu mal... Il faut faire attention à cela.

Pr Pierre-Marie Girard
Hôpital Rothschild

Les mentalités doivent évoluer

L'exemple que vient de prendre M. Didier Lestrade est assez intéressant parce qu'il se trouve que ce n'est pas un essai thérapeutique. On est dans la frange entre le soin et l'essai thérapeutique. Que les hôpitaux servent des repas de qualité est une exigence minimale qui n'est pas, à mon avis, d'ordre éthique mais de l'ordre de la qualité du soin. Cela dit, sur le problème de fond qui est d'introduire la problématique de l'argent dans la recherche et sur le plan éthique, je pense que c'est très intéressant. On le dit assez peu souvent, cela a été évoqué précédemment, il y a toujours des bénéfices individuels directs pour les équipes qui font des essais thérapeutiques, par exemple des bénéfices – cela a été mentionné par Pierre de Truchis – sur la carrière des médecins. Il y a des bénéfices financiers. On sait très bien que les essais organisés par les firmes et par extension par l'ANRS – l'ANRS, ce n'est pas directement de l'argent mais des moyens qui sont attribués –, il y a toujours un bénéfice pour les équipes. Il faut l'assumer. Les gens ne savent pas, par exemple, quel est le montant des honoraires qui sont versés. Pourquoi ne pas le dire, pourquoi ne pas avoir une transparence ? Moi, je n'ai aucun blocage. Vraiment, je réponds à titre personnel. Il se trouve que j'ai été confronté personnellement – je regarde M. Jean Dormont – au moment d'un essai thérapeutique qui était la Fozivudine, il y a trois ou quatre ans, à la problématique de la rémunération de personnes non malades. C'était du temps de Jean-Paul Lévy. On s'était posé la question de savoir si une personne séropositive asymptomatique – ce qu'évoquait Mme Françoise Linard – était considérée comme une personne saine ou un malade. C'est un problème intéressant. À titre personnel, je prends position, je ne vois pas de blocage majeur, au contraire, je trouve que ce que le TRT5 demande, que lorsqu'il n'y a pas de bénéfice individuel direct, il y ait de l'argent au titre du dédommagement, me paraît tout à fait possible, envisageable et, en plus, dans la loi. C'est une mentalité à faire évoluer. Je suis étonné du ton un peu agressif de ton exposé. Je pose la question à la salle – M. Michel Kazatchkine n'est pas là ; je ne sais pas s'il y a des représentants de l'ANRS – est-ce qu'il y a vraiment un blocage important sur cette question ?

M. Didier Lestrade
TRT5

Ne pas oublier les situations lourdes que vivent les malades

Je peux répondre qu'il y a vraiment un blocage à l'AC 5. Et je crois qu'il y a un blocage même dans les associations. Je crois qu'Emmanuel Hirsch n'est pas

tellement d'accord avec moi. Il y a des gens qui pensent à l'éthique pure et qui oublient des situations lourdes que vivent les malades. Je pense que le temps, c'est de l'argent. Dans un essai sans bénéfice direct, le temps qu'une personne passe à l'hôpital pour faire des bilans ou autre, c'est de l'argent.

Un intervenant dans la salle

Y a-t-il vraiment un blocage ?

Nous sommes d'accord tous les deux là-dessus. Si c'est le problème des patients malades avec un essai thérapeutique qui est une prise en charge d'une maladie, je crois que c'est un peu plus complexe ; on pourrait mettre cela de côté. Mais juste pour les essais sans bénéfice individuel direct, par exemple, en particulier, les études pharmacologiques, les phases 1 ou 2A qui ont été mentionnées, je ne sais pas ce qu'en pense la salle. Y a-t-il vraiment un blocage à ce que ces personnes soient rémunérées au titre du dédommagement ? La position des associations ne me paraît pas très conflictuelle. Est-ce une tradition ? Est-ce le tabou de l'argent ?

Dr Roland Landman
Arcat-sida

La rémunération peut entraîner une sélection des patients

Une remarque pour contribuer à ce débat sur la rémunération. L'exemple de l'essai « Trizivir » a été cité, pour un débat en interne, chez nous, dans le service. À Bichat quand on nous a proposé cet essai, sans rentrer dans les détails, quand on a su qu'il y avait une rémunération pour les personnes qui souhaiteraient y participer, nous avons eu un débat en interne, parmi les investigateurs, les cliniciens. Les réponses spontanées de certains médecins étaient : « Je vais le proposer à Untel parce qu'il a des problèmes d'argent en ce moment. L'autre est dans la rue. Le troisième est dehors, etc. » On a vu assez spontanément, immédiatement naître le débat très vite sur la sélection des patients à proposer, quand nous avons su qu'il y avait une rémunération, une indemnisation. Tu l'as balayé assez rapidement en disant : « Je connais cet argument, je n'en parle pas. » Je rappelle que, quelque part, il y a potentiellement une prise de risque supplémentaire puisque c'est un essai – il y a toujours un certain nombre d'inconnus. C'est sans bénéfice individuel direct, peut-être, mais c'est quelquefois avec prise de risque individuel direct. Il y a donc un certain nombre de risques et, spontanément, on s'adresse à des populations parfois marginalisées, en les incitant avec ces questions d'argent. Cela ne me semble pas si simple.

M. Serge Le Coz
TRT5

Contre-exemple

Je vais juste citer un exemple sur l'essai « Trizivir » qui va exactement dans le sens inverse. Deux membres d'Actions traitements qui ne sont pas du tout dans le besoin, sont suivis par un médecin VIH connu sur Paris que je ne citerai pas. Leur médecin leur a proposé l'essai « Trizivir ». Ils ont touché 5 000 francs. On peut « pêcher » dans les deux sens dans cette histoire.

Pr Pierre-Marie Girard
Rothschild

Le problème du tirage au sort

Pierre de Truchis a parlé un peu de la position – on en a beaucoup parlé depuis ce matin – faire de la recherche, c'est faire le meilleur soin. J'ai une petite réserve, c'est une opinion personnelle : on a l'air d'être tous très consensuels sur ce sujet, je crois qu'on peut faire de la très bonne médecine sans faire de recherche. Il faudrait le rappeler. Le minimum, pour la recherche, participer à un essai thérapeutique, c'est d'avoir au moins le standard de soin. Dans les arguments qui sont donnés au patient pour participer à un essai, personnellement, j'ai une grande réticence à faire miroiter le bénéfice – quand on a des essais randomisés – que l'on peut avoir à participer à cette étude. Pour moi, le plus important, c'est la motivation personnelle qu'il peut y avoir à participer à la recherche et non pas le bénéfice attendu. Il est clair que le minimum, lorsque l'on fait des essais thérapeutiques, c'est d'avoir un standard de soin minimal qui corresponde aux soins exigés.

Peut-on être médecin et chercheur face à un même patient ?

Le problème – posé par Pierre de Truchis – c'est la double position chercheur-médecin. Les opinions divergent. J'ai l'impression qu'il tenait beaucoup à ce que tout cela soit centré autour de la même personne. Je défendrai presque la position inverse : c'est-à-dire que les personnes au sein d'une même équipe peuvent être interchangeables, on peut être médecin et chercheur dans un essai thérapeutique et l'on ne peut probablement pas en même temps jouer les deux rôles face au patient. Ma position est celle-ci – et c'est comme cela que l'on fonctionne sur Rothschild – mais je sais que les positions sont diverses. Et cela ne veut pas dire, lorsque l'on confie un malade à un médecin investigateur d'un essai thérapeutique dans le service, qu'on rompt le lien avec le malade. On fait une double prise en charge. Mais, clairement, on a deux rôles différents. Cela me paraît important parce que je crois, malgré tout ce que l'on dit depuis ce matin, que la bonne médecine, c'est faire de la bonne recherche ; il n'empêche que ce sont deux positions différentes. Je crois que cela a été souligné ce matin par M. François Beaufils. C'est vrai que quand on propose un essai thérapeutique où il y a une randomisation, on n'est pas tout à fait dans un rôle de médecin traitant habituel. C'est une position particulière que de tirer un traitement au sort.

Un intervenant dans la salle

Le rôle du moniteur d'étude clinique

Je suis tout à fait pour qu'il y ait plusieurs regards d'intervenants pour les patients qui participent à une recherche. Parmi ces regards, le regard et la prise en charge d'un technicien ou d'un moniteur d'étude clinique a sa justification aussi. Cela permet au patient d'avoir une prise en charge un peu spécifique. Cependant, je crois malgré tout que la recherche s'inscrit dans l'histoire thérapeutique individuelle du patient. Cette histoire se fait entre le médecin traitant et le patient. Comme le proposait Mme Christine Katlama ce matin, on propose l'essai au patient et dès qu'il satisfait aux critères, il est adressé à un moniteur d'étude clinique qui va lui expliquer comment cela fonctionne en pratique et qui va suivre ce protocole. Moi, je ne fonctionne pas comme cela. Je pense que ça diminue plutôt la liberté du patient. Il doit avoir une discussion avec son thérapeute, discussion qui se place nécessairement dans la durée et dans une histoire à long terme de son traitement – on n'est pas dans la discussion d'un traitement de quinze jours.

Pr Claude Bazin
CHU de Caen

Une consultation plurielle

Pour revenir sur mon propos parce que j'ai l'impression que je m'étais mal fait comprendre sur ma consultation plurielle, ce matin : ce n'était pas du tout au détriment du colloque singulier entre le médecin traitant et la personne malade, bien entendu. S'il s'agit de déléguer à d'autres personnes l'inclusion dans l'essai et gagner du temps sur la consultation, cela est tout à fait condamnable.

Garder un regard critique

Je voulais revenir aussi sur une réflexion très générale quand vous parlez du bénéfice que les personnes peuvent retirer des essais. C'est une vue assez optimiste. Si on fait le bilan de tous les essais sur ces dix dernières années, il n'est pas aussi rose que cela. Et je crois qu'il faut aussi en avoir conscience. Il y a des essais qui étaient bien réfléchis et qui n'ont pas abouti et qu'on aurait pu ne pas faire. Je ne parle pas des essais de l'ANRS, mais des essais américains, etc. Donc, je crois qu'il faut garder un regard critique sur ces essais et je reviendrais bien sur le propos tenu ce matin, à savoir que, dans la participation à un essai, à la recherche, il y a un risque qu'on ne doit pas obérer dans l'entretien. Je prenais l'exemple de l'immunologie où, bien entendu, il y a un certain nombre d'inconnus, et il faut le dire.

Pr Jean Dormont

Agence nationale de recherches sur le sida

La recherche fait partie du devoir à l'égard du patient

Le problème cité à plusieurs reprises est largement lié à la manière de prise en charge dans les services qui n'est pas la même partout. Dans beaucoup de services, comme le dit M. Pierre-Marie Girard et comme le fait Mme Christine Katlama, il y a deux personnes, une espèce de tandem où quelqu'un est chargé d'un essai particulier, ce qui n'empêche pas le patient de revoir son médecin personnel. C'est une façon de faire qui correspond à des habitudes de service, à des organisations internes, etc. L'important n'est pas là. L'important est que le médecin personnel du malade considère que la recherche, quelle que soit la façon dont on la fait, même si ce n'est pas lui qui la gouverne directement tous les jours, est une tâche importante et qu'elle fait partie du devoir à l'égard du patient, du service, etc. C'est au fond le consentement à la recherche. Même si ce n'est pas lui qui la pilote tous les jours, il est consentant, donc il est impliqué.

Il y a eu des controverses, dans le passé, c'est pourquoi je suis étonné du consensus d'aujourd'hui. Il y a huit ans, certains pensaient qu'il était inacceptable qu'un médecin fasse participer un malade à la recherche parce que le médecin, intuitivement, sait ce qui est bon pour son malade, donc n'a pas besoin de la recherche. J'ai l'impression qu'aujourd'hui, tout le monde n'est pas sur cette longueur d'onde mais considère plutôt que la recherche, avec tous ses aléas et ses imperfections est nécessaire.

M. Didier Lestrade

TRT5

Revenons à la question de la rémunération

J'insiste encore sur mon problème parce que vous avez toujours une influence à l'ANRS. Je voulais savoir si votre point de vue a évolué là-dessus.

Il y a effectivement un effort à faire

Est-ce que j'ai encore une influence à l'ANRS ? C'est à débattre. J'ai toujours cru qu'il était bon de payer les gens, tout au moins quand il s'agit d'essais sans bénéfice individuel. Je ne suis pas intervenu tout à l'heure parce que je n'ai pas suivi cela de près ; je ne suis pas bien informé. Mais je crois qu'il n'y a jamais eu de désaccord, de ce point de vue. Il y a eu des désaccords pratiques parce que l'ANRS n'avait pas la technique financière pour payer ces choses. C'est plutôt une question pratique. Je me garderai d'avoir un avis sur le reste parce que je crois que c'est bien plus compliqué. À partir du moment où l'on rentre dans quelque chose qui est théoriquement au moins avec bénéfice, cela pose de nombreux problèmes auxquels il faut réfléchir. Je ne suis pas très compétent en la matière. Je ne suis pas en désaccord basique avec vous. Je pense qu'il y a effectivement un effort à faire, en tout cas pour les essais sans bénéfice, et il est très dommage que l'on ne puisse pas payer au moins une partie de ces essais.

CONCLUSION

Pr Emmanuel Hirsch

Président de l'association Arcat-sida

Une rigueur et une exigence éthiques

Au terme d'une journée de réflexion et d'échanges, nous comprenons mieux les enjeux que nous souhaitons approfondir afin de contribuer aux évolutions nécessaires dans la conduite des recherches thérapeutiques.

Je remercie les intervenants et les participants. La haute teneur des thèmes abordés constitue un apport significatif qu'il nous appartiendra d'approfondir. J'ai été particulièrement sensible aux dernières interventions de M. Didier Lestrade. Il nous renvoie à la considération supérieure. Chacun se doit de servir la personne qu'il soigne, en la considérant comme un partenaire reconnu dans son autonomie morale, dans ses choix et dans l'expertise qui relève de son expérience toujours singulière.

L'éthique nous renvoie à cette réflexion qui concerne nos attitudes, notre manière d'être présent à l'autre et soucieux de son attente comme de ses exigences. Pour se faire, il convient de nous reconnaître et de nous estimer afin d'être solidairement engagés dans une cause qui nous devient dès lors commune.

Alors que sont évoquées, et parfois réduites à des protocoles, ces notions de bonnes pratiques que l'on tente d'ajuster aux demandes pressantes d'une société qui souhaite être informée et participer aux décisions qui la concernent, la recherche thérapeutique est invitée à expliciter dans la plus grande clarté les principes et les règles de son action.

Les intérêts supérieurs de la recherche ne sauraient en aucun cas exonérer les chercheurs d'une rigueur et d'une exigence éthiques, à la mesure même des compétences scientifiques qu'ils investissent dans leurs travaux.

Le possible n'équivaut jamais au permis. Des modes de médiation, de concertation et donc d'alliances s'imposent, afin que les partenaires puissent parvenir au niveau de relation qui favorise une confiance réciproque.

En fait, ne serait-il pas inéthique de renoncer à chercher, voire à tout tenter afin de répondre à nos obligations morales face à la pandémie du VIH-sida ? Ne serions-nous pas quelque peu indécents, à vouloir imposer la rigidité quelque peu théorique de doctrines qui limiteraient le champ d'investigation de la recherche ? Au regard des personnes vivant les réalités de la maladie dans un contexte social qui leur empêche de recourir au moindre traitement, l'acuité de nos raisonnements éthiques est-elle acceptable ? Sommes-nous justes avec les pays en développement, à tenter d'imposer une révision de la Déclaration d'Helsinki visant à imposer des standards de soin équivalents à ceux en vigueur dans les régions du monde les mieux dotées ?

On le constate, un soupçon peut entacher nos scrupules éthiques et même les assimiler à une forme de dérive pernicieuse. De telle sorte, que j'estime essentiel de nous prémunir de toute attitude dogmatique, en investissant nos efforts dans la formation des intervenants et la sensibilisation des publics, afin de mieux discerner, de mieux arbitrer et ainsi d'exercer ensemble et dans la transparence les responsabilités qui nous incombent.

Depuis le Code de Nuremberg (1947), nous partageons une conscience internationale des modalités d'exercice d'une recherche compatible avec nos valeurs et les intérêts directs de la personne. Avec l'émergence du VIH-sida, s'est amplifié un besoin d'approfondissement et de prise en compte de la personne malade, nécessairement associée et partie prenante de son traitement. Ces avancées constituent d'impressionnantes évolutions et autant d'acquis qu'il nous appartient d'approfondir, de développer et de diffuser. Ce colloque en témoigne.

Les questions demeurent donc ouvertes et nous sollicitent dans nos capacités de les prendre en compte dans nos pratiques quotidiennes. Parce que nous sommes souvent confrontés à des dilemmes, nous savons qu'importe, plus que toute autre considération, notre conscience morale. Il s'agit-là d'une question de liberté, à conjuguer nécessairement avec l'exercice de nos responsabilités.

C'est désormais au Pr Didier Sicard, président du Comité consultatif national d'éthique, que je suis heureux de confier la parole pour conclure ce colloque.

Pr Didier Sicard

Président du Comité consultatif national d'éthique

Le sida, une université éthique

Si je suis là, c'est parce que M. Emmanuel Hirsch me l'a demandé. Les fonctions que j'exerce actuellement au Comité consultatif national d'éthique, le sont probablement à cause de cette maladie. C'est pour cela que ce colloque d'Arcat-sida n'est pas seulement un colloque du sida. Ce qui m'a toujours frappé, c'est comment le sida passait son temps à bousculer les autres pathologies. Et si le colloque qui s'est tenu aujourd'hui se tenait en cardiologie, en cancérologie, en hématologie, la médecine serait dans un autre état. Cela ne veut pas dire du tout que le sida a le monopole du cœur. Elle affronte de façon peut-être plus concrète les contradictions parce que les malades se sont saisis, continuent de se saisir – on vient d'en entendre un témoignage – non seulement de la recherche mais du soin. Il est peut-être plus difficile dans d'autres pathologies d'avoir cette unanimité, ce rassemblement de malades. Le sida, paradigme de la relation, comme disait le Mme Catherine Girre, est une université éthique et, par conséquent, nous « oblige » plus que n'importe quelle autre maladie.

Macroéthique et microéthique

Mon état d'âme est que ce colloque puisse aboutir à une inscription concrète. On a parlé de l'affrontement des logiques industrielles, des logiques de soin, des logiques de recherche et des exigences éthiques mais l'on voit très bien que ces logiques apparemment contradictoires ont tout pour se réunir. La transparence de chacun des acteurs non seulement ne pénalise aucun des acteurs, mais permet que l'ensemble de la collectivité soignante se rassemble. Cette discussion que nous venons d'entendre entre la contradiction éventuelle entre essais cliniques et soins, chaque médecin l'éprouve. J'ai le sentiment qu'il est aussi grave pour un médecin de considérer que la recherche est pour les autres – mes malades, moi, je les protège et j'utilise le travail des autres –, que le chercheur froid qui dit que le sida ne progressera que par la recherche. Cet aspect un peu excessif, caricatural, n'a pas beaucoup de sens.

Au fond, chacun d'entre nous éprouve ce qu'est le rapport conflictuel et fréquent entre ce que l'on peut appeler la macroéthique et la microéthique. Il y a la macroéthique : les discours, les colloques, les livres. Et puis il y a ce moment de quelques minutes où l'on a le malade devant soi et où chacun des acteurs est

pris individuellement dans un tissu de contradictions. L'exemple qui me paraît le plus trivial et le plus difficile est celui pour lequel on s'est engagé vis-à-vis d'un partenaire : l'ANRS ou un laboratoire, dans un essai sur cinq, six, dix malades. Et l'essai est clôturé le 31 janvier et l'on est à neuf malades. On sait qu'il y a deux ou trois autres essais qui intéressent énormément les malades, comme les immunostimulations qui interviennent de début à mi-février ; et il faut expliquer au malade que l'essai que l'on va lui proposer le 31 janvier clôturera la liste des essais précédents et que cela l'empêchera de participer aux autres essais. En toute conscience – prendre soin de son malade ce que j'appelle la microéthique, c'est-à-dire de ne pas être dans une situation hypocrite de discours public – et encourager le malade à participer comme dixième participant, à mon avis, pose un problème éthique. À ce moment-là, la distance entre le soignant – et non pas le chercheur, parce que les soignants sont rarement de vrais chercheurs, (ils sont des applicants de la recherche clinique mais pas des chercheurs sur des souris) – et celui qui est très intéressé par la participation à la recherche clinique peut être important.

L'intérêt collectif

Au fond, le maître mot, c'est la transparence. Je rejoins un peu ce que vous disiez, il y a quelques minutes. Depuis quinze ans, est-ce que les malades qui se sont prêtés à la recherche – je me souviens de Concorde – ont profité individuellement de celle-ci ? Probablement pas même si paradoxalement ce sont ceux qui ne prenaient rien qui en ont bénéficié et, à ce titre, l'essai était véritablement « éthiquement » correct. C'est la collectivité qui en a profité. Je crois que l'on peut, en toute transparence, tenir ce discours vis-à-vis d'un malade en lui disant qu'il va participer à une aventure de recherche, que probablement, il n'en tirera pas de bénéfice même si ce n'est pas absolument certain ; il participera à une recherche qui apportera un bien à la collectivité. Il ne faut pas être hypocrite.

En fait, la situation est extraordinairement conflictuelle. Et elle l'est de façon permanente. La seule façon de sortir de ce conflit, c'est de parler. En parlant, on s'aperçoit qu'on peut véritablement avoir un partenaire. Ce qui fait que cette pathologie est unique dans le rapport aux malades, même s'ils n'ont pas toujours le degré d'information nécessaire, est qu'ils participent à la discussion, je pense, plus que dans n'importe quelle autre pathologie.

Je voudrais maintenant aborder rapidement deux ou trois points.

La surveillance de l'essai

La loi Huriet : il se trouve que M. Huriet est dans le comité que je préside. Je parle très souvent avec lui et il me paraît évident d'introduire la notion de la surveillance de l'essai et de ne pas considérer que l'essai terminé est simplement dans l'armoire du troisième étage mais qu'il y a un engagement non seulement moral mais également cognitif à ce que l'essai soit évalué... Et je pense que la loi Huriet sera modifiée en ce sens.

Cinq minutes d'oral valent quarante-cinq minutes d'écrit

J'ai entendu ce matin une excellente phrase que j'ai envie de me réapproprier qui était de ne pas avoir « le culte de l'écrit » mais « la culture de l'oral ». Je pense que c'est très juste. Il ne faut pas être obsédé par ses papiers. Le temps est toujours un peu mesuré, mais cinq minutes d'oral valent quarante-cinq minutes d'écrit. Il faut dire sans arrêt au patient pourquoi on fait cette recherche. Ce n'est pas forcément difficile de dire pourquoi avec notre humilité et quelquefois ignorance. Car les malades – on ne peut jamais en faire l'impasse –

sont sous l'influence du médecin qui les traite... Un protocole expliqué par l'un et par l'autre aura une connotation différente.

Les malades participant aux essais sans bénéfice individuel direct doivent être indemnisés

Un point que je ne voudrais pas esquiver parce qu'il me paraît très important, c'est l'hypocrisie sur le financement, en particulier sur ce que les malades pourraient recevoir. C'est un vrai problème. La France a toujours eu un comportement étrange, plutôt frileux, vis-à-vis de l'argent... Je ne voudrais pas évoquer dans d'autres situations où l'absence d'argent m'a toujours paru une source de problèmes. Il y a quelques jours, un médecin du sud de la France me téléphone en disant, alors que je ne suis pas plus le dépositaire de l'éthique que vous, (mais il se trouve qu'on peut m'interroger pour ma fonction même si je n'ai pas de réponse) : « Un de mes malades a un cancer du rein et l'on est en train de lui proposer des plasmaphérèses pour « éduquer » ses cellules tumorales et voir au laboratoire comment elles se comportent. Et le malade, même avec un cancer du rein terminal, dit qu'il aimerait bien pouvoir bénéficier d'indemnités. Ne trouvez-vous pas que c'est scandaleux ? » Je trouve que ce n'est pas scandaleux parce que ce malade ne bénéficiera en aucune façon de ces plasmaphérèses. Pour tout malade dont l'essai cognitif ou sans bénéfice individuel direct ne lui apporte pas réellement d'avantage mais plutôt une contrainte et une sorte de participation à la vie collective, cela ne me paraît absolument pas choquant.

Je ne crois pas que ce serait une raison pour que les malades se précipitent pour trouver un équivalent du RMI. J'ai toujours été frappé de voir comment, en France, la transfusion considérée, à juste titre, comme un acte bénévole gratuit, volontaire, etc., finissait par être obsédée négativement par l'offre du billet de 100 francs ou de 200 francs qui aurait pu être donné et remplaçait sans état d'âme, ces billets par des jours de congé ou par des livres ; alors que dans d'autres pays, c'est beaucoup plus simple ; on considère que 100 francs n'ont jamais permis de changer une vie professionnelle ou personnelle mais on ne donne pas de rémunération en récupération horaire ou en voyages. Il ne faut pas avoir le tabou parce qu'il arrange un seul côté, pas l'autre. À partir du moment où tous les investigateurs bénéficient, pas forcément pour leurs avantages directs, mais pour l'équipement de leur laboratoire, de leur service, pour voyager dans un congrès, avoir des moniteurs de recherche clinique qui vont dépendre du nombre de sujets inclus, à partir du moment où l'argent est quelque part, je ne vois absolument pas pourquoi les malades seraient exclus.

Je parle des malades lorsqu'ils ne participeraient pas à un essai de comparaison, parce que sinon, on rentrerait dans quelque chose qui serait extrêmement difficile à contrôler et je crois que ce serait peut-être une source de perversité. En revanche, quand on fait de la pharmacocinétique, que l'on embête des gens pendant plusieurs heures, qu'on les convoque et qu'on recherche tel ou tel marqueur et que cela ne leur servira absolument à rien, quand on leur demande une masturbation par mois pendant six mois pour étudier leur charge virale dans le sperme, c'est vrai qu'ils peuvent être extrêmement intéressés d'abord par le résultat mais ils peuvent tout à fait comprendre aussi une rémunération qui ne choque pas... Personnellement, je pense qu'il est toujours un peu dangereux de balayer cela d'un coup par un rejet. Je trouve qu'il y a là quelque chose dans lequel il faut progresser et si je peux aider dans ce sens, je le ferai.

Responsabilité morale, responsabilité administrative

Enfin, je crois que pour la responsabilité – et c'est peut-être une de mes obsessions –, on n'est jamais quitte parce qu'on a fait signer tous les documents du monde, on se sent le cœur éthique et l'on a l'impression que l'on est parfait. Je crois que la responsabilité morale, la responsabilité vis-à-vis de son patient est d'un autre ordre. Elle est d'avoir réellement la paix en soi et d'avoir eu le sentiment que l'on a fait ce qui paraissait bien, à ce moment-là, ce jour-là, pour l'autre... Ce discours est un peu excessif, mais je suis convaincu que la responsabilité administrative qui est en train de rendre totalement opaque la relation médecin-malade est une perversité.

Nos responsabilités éthiques à l'égard du tiers-monde

Pour terminer, Mme Christine Katlama s'indignait un peu de notre indifférence vis-à-vis du tiers-monde. Je crois que cette indifférence non seulement n'est pas le passé, elle n'est pas le présent, mais elle est dans l'avenir. Je donne un exemple qui me reste en travers de la gorge. La vaccination contre l'hépatite B a été fondée sur les enfants africains du Sénégal. On a fait le vaccin contre l'hépatite B et plusieurs milliers d'enfants et d'adultes au Sénégal ont bénéficié de cette vaccination. Puis la vaccination contre l'hépatite B a été généralisée en France en 1995, dans des conditions peut-être un peu rapides. Alors, on a arrêté de vacciner les enfants et les adultes africains ! Cela me paraît typiquement être une situation qui pose à chacun de nous un problème éthique. Je n'ai pas la solution, mais je crois qu'avec M. Michel Kazatchkine qui a l'air tout à fait sensible à cet aspect, on ne peut pas se limiter à faire de l'éthique hexagonale. C'est très facile de dire à Arcat-sida, à Paris, il faut penser au Sénégal, au Mozambique... Je ne sais pas comment faire. Mais justement, il faut tout faire pour mobiliser notre énergie et, en tout cas, ne pas dépenser de façon un peu désinvolte de l'argent dans des conditions, quelquefois qui ne sont pas éthiquement et scientifiquement acceptables.

En conclusion

Pour terminer, ce colloque à Arcat-sida, dans ce que j'ai entendu (les deux tiers) m'a énormément intéressé. Ici, j'avais l'impression d'être un témoin privilégié, dans la mesure où j'ai la possibilité, peut-être plus que n'importe quel autre, et par conséquent, cela engage ma responsabilité, non pas de faire bouger les choses – ce serait grotesque de penser que je suis plus puissant que n'importe quel autre – mais au moins de sensibiliser les acteurs qui sont à des endroits stratégiques.

LISTE DES INTERVENANTS

Pr Jean-Michel Alexandre – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

M. Alain Aragues – Laboratoires DuPont Pharma – Directeur général France – Vice-président Europe

Dr Bruno Baconnet – Laboratoires DuPont Pharma – Directeur médical

Pr Claude Bazin – CHU Côte-de-Nacre – Maladies infectieuses

Dr François Beauvils – CCPPRB de Saint-Germain-en-Laye – Centre hospitalier intercommunal – Chef de service Médecine interne B

M. Thierry Casagrande – Journaliste à *L'Entreprise médicale*

Dr Christian Courpotin – IMEA

M. Sébastien Dalgalarondo – Centre de sociologie des organisations – CNRS

M. Nicolas Dodier – Cermes

Pr Jean Dormont – Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

M. Benoît Gallet – Laboratoires Bristol Myers Squibb

Pr Pierre-Marie Girard – Hôpital Rothschild – Maladies infectieuses

Pr Catherine Girre – Hôpital Fernand-Widal – Médecine interne à orientation toxicologique

Pr Emmanuel Hirsch – Centre hospitalier universitaire Saint-Louis – Espace éthique AP-HP

Pr Christine Katlama – CHU Pitié-Salpêtrière – Maladies infectieuses et tropicales

Pr Michel Kazatchkine – Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

M. Serge Le Coz (TRT5) – Actions traitements

M. Didier Lestrade (TRT5)

Dr Françoise Linard – Hôpital Rothschild – Maladies infectieuses

Dr Gilles Pialoux – Hôpital Rothschild

Mme Hélène Sainte-Marie (chargée de la sous-direction) – Ministère de l'Emploi et de la Solidarité – Direction générale de la santé – Sous-direction politique des produits de santé – SD3

M. Jacques Salvator – Conseil régional d'Île-de-France

M. Michel Setbon

Pr Didier Sicard (Comité consultatif national d'éthique) – Hôpital Cochin –
Médecine interne

M. Yves Souteyrand – Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)

Dr Pierre de Truchis – Hôpital Raymond-Poincaré – Maladies infectieuses et
tropicales

La recherche dans le sida et dans le VIH est aujourd'hui submergée d'informations. Les enjeux sont scientifiques mais ils sont également économiques. Les responsabilités se partagent entre l'industrie, les autorités de tutelle, les organismes de recherche, les cliniciens, le milieu associatif et les patients infectés par le VIH. Le rôle et les objectifs de ces acteurs sont parfois contradictoires. Dans un tel contexte, seul le respect de l'éthique peut permettre à la recherche de progresser rapidement – et ce sera un thème important des débats du colloque *Recherches thérapeutiques VIH-sida : Enjeux éthiques*. Au savoir et à l'information d'être partagés, diffusés objectivement, correctement, en utilisant les bons canaux ; enfin, surtout – et c'est la finalité – aux patients d'être toujours mieux traités.

Arcat-sida
94-102 rue de Buzenval – 75020 Paris
Tél. : 01 44 93 29 29
Fax : 01 44 93 29 30
www.arcat-sida.org

L'association Arcat-sida est membre de l'Unals

Achévé d'imprimer en décembre 2001
Imprimerie Panoply (Paris)

ISBN : 2-910958-16-7
Dépôt légal : décembre 2001