

Infection à VIH/sida : aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé

Ethical Aspects of Clinical Trials and Patient Informed-Consent Sheet: HIV/AIDS

Véronique Collard et Corinne Taéron

Groupe Inter-associatif Traitement et Recherche Thérapeutique (TRT-5), Pantin, France

Résumé

Le groupe inter-associatif Traitement et Recherche Thérapeutique (TRT-5) est un collectif de huit associations de lutte contre le sida travaillant sur les traitements anti-virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la recherche thérapeutique. Onze années de défense des intérêts des malades et des personnes se prêtant à la recherche médicale nous ont conduits à nous mobiliser sur le projet de réforme de la loi Huriet. Plusieurs de nos propositions, visant à inscrire dans la loi des solutions aux multiples problèmes éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, ont donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement en octobre 2003.

Mots clés : infection à VIH/sida, éthique, recherche, essai clinique, transparence

Abstract

The TRT-5 (Treatment and Therapeutic Research) group, created in 1992, is a coalition of eight advocacy and service-providing HIV/AIDS nongovernmental organisations (NGOs) [originally five NGOs] working together on treatment and research issues in the field of HIV/AIDS in France. After 11 years of work in the defending and advocating for the rights and the welfare of HIV+ individuals in the area of drug development and clinical research, we felt authorised to make comments and propose changes to the currently ongoing reform of the French Law (Loi Huriet) defining the legal framework of clinical research in France. Several of our proposals aiming to include into the new law solutions to many of the ethical problems we regularly face in clinical research have been incorporated into amendments submitted to Parliament during the first reading in the lower Chamber last October. Some of these amendments have been approved by the majority of deputies.

Keywords: ethic, research, clinical trial, transparency, HIV/AIDS

En 1992, s'inspirant d'un mouvement d'activisme existant depuis quelques mois aux Etats-Unis, cinq associations françaises de lutte contre le sida – Aides, Act-Up, Arcat, Actions Traitements, Vaincre le sida – décident de s'unir pour créer le groupe inter-associatif Traitement et Recherche Thérapeutique (TRT-5). Le TRT-5 est né de la nécessité d'agir, à une époque où la maladie progresse très vite et la recherche thérapeutique balbutie encore. Le TRT-5 est né de la volonté de personnes atteintes par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de pénétrer et de comprendre le monde opaque de la recherche thérapeutique, dans le but d'améliorer la prise en compte de l'urgence thérapeutique de l'ensemble des malades du sida.

Le premier objectif du TRT-5 est de collecter, auprès de tous

les acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale, les informations les plus pointues et les plus actualisées concernant les traitements existants à l'époque (AZT [azidothymidine], traitements des maladies opportunistes) et la recherche thérapeutique, afin de les mettre à disposition des malades dans chaque association membre, par le biais de journaux (*Remaides*, *Protocoles*, *Info Traitements*), de permanences téléphoniques ou *de visu*, de groupes de paroles, etc. Ainsi, le TRT-5 peut enfin proposer aux malades une information fiable et centralisée sur les solutions thérapeutiques existantes et sur les investigations cliniques en cours.

Le deuxième objectif du TRT-5, en miroir du précédent, est de communiquer aux acteurs de la recherche et de la prise en

charge médicale, les besoins des personnes séropositives tels qu'ils lui sont rapportés au quotidien, sur le « terrain », de les convaincre de leur nécessaire prise en compte et de proposer des initiatives allant dans ce sens.

En 2003, le groupe est composé des associations Act Up-Paris, Actions Traitements, Aides, Arcat, Dessine-Moi Un Mouton, Nova Dona, SolEnSi (Solidarité Enfants Sida) et Sida Info Service ; il conserve les mêmes objectifs que lors de sa création.

En résumé, le TRT-5 est une structure qui a pour mission de représenter et de défendre les intérêts des patients auprès de tous les autres acteurs de la recherche et de la prise en charge médicale.

Dès 1992, le TRT-5 s'est donc attelé à la question des essais cliniques, avant tout pour répondre aux demandes d'information des malades démunis face aux essais qui leur étaient proposés et souhaitant légitimement prendre une « décision éclairée » (ce terme de décision éclairée semble plus approprié que celui de consentement éclairé qui laisserait penser que le refus éclairé n'est pas possible). En effet, avant la mise sur le marché des antiprotéases et le début des trithérapies en 1996, les essais cliniques jouaient un rôle crucial dans la prise en charge des personnes atteintes par le VIH : ils étaient l'unique moyen d'avoir accès à un traitement potentiellement actif sur le virus.

En 2003, les essais cliniques constituent pour les malades un moyen de bénéficier d'une prise en charge innovante ; la participation à un essai clinique demeure décisive pour les personnes en impasse thérapeutique chez qui les médicaments commercialisés ne sont plus efficaces.

Les associations remplissent aujourd'hui deux principales missions relatives aux essais cliniques : d'une part, elles assurent le relais de l'information sur les essais en cours auprès des malades par le biais de leurs publications, des groupes de paroles, des permanences téléphoniques, etc. ; d'autre part, elles exercent de façon permanente une vigilance éthique sur les essais menés en France, en effectuant un travail d'analyse du design de l'essai et de la qualité de la notice d'information destinée au patient.

Pour mener à bien ces deux missions, le TRT-5 doit régulièrement s'entretenir avec deux interlocuteurs essentiels :

- L'agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), interlocuteur de la première heure du TRT-5. Des membres du TRT-5 font partie de certains groupes de travail de l'ANRS – notamment l'action coordonnée 5 ou AC 5 qui se consacre aux essais thérapeutiques et l'AC 28, responsable des essais vaccinaux – et contribuent à l'élaboration des essais

cliniques. Par ailleurs, juste avant la finalisation d'un essai et la soumission du protocole au comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB), le TRT-5 rencontre l'investigateur principal de l'essai et l'équipe de l'ANRS ; cette réunion d'une durée de 2 heures nous permet de comprendre le design de l'essai, de négocier – si nécessaire – des modifications du protocole, et de réécrire, parfois intégralement, la notice d'information destinée au patient afin qu'elle soit exhaustive, pertinente et surtout intelligible.

- Les industriels du médicament. Nous souhaiterions établir avec les firmes pharmaceutiques le même type de relation qu'avec l'ANRS, mais il est rare qu'un laboratoire nous présente spontanément un essai avant son passage devant le CCPPRB. Généralement, nous apprenons l'existence des essais menés par l'industrie après leur soumission au CCPPRB, par des patients directement concernés. Lorsque nous demandons des modifications du design ou de la notice, les industriels répondent bien souvent que rien ne peut être corrigé car « il s'agit d'un essai international ». Enfin, des industriels tentent parfois de nous instrumentaliser et nous demandent, par exemple, de faire la « publicité » de tel ou tel essai afin qu'il recrute plus vite...

Après 11 années de travail sur les essais cliniques, nous connaissons bien les lacunes du système dont pâtissent les malades. Le législateur présentant aujourd'hui un projet de réforme de la loi Huriet, nous voulons agir et proposer des solutions aux insuffisances que nous avons observées.

Notre lecture de la loi est purement pragmatique, fondée sur notre expérience. Nous souhaitons simplement faire inscrire dans ce texte des solutions aux multiples problèmes éthiques auxquels nous sommes régulièrement confrontés, sans prétendre être exhaustifs dans notre analyse.

Les paragraphes suivants sont consacrés à cinq des propositions que nous avons faites à la Direction générale de la Santé (DGS) et aux parlementaires ; elles ont toutes donné lieu à des amendements, dont certains ont été votés en première lecture au Parlement, en octobre 2003.^{1,2}

1. La participation de représentants des malades aux Comités de Protection des Personnes (CPP)

En 2001, après une longue mobilisation, le TRT-5 a obtenu l'interdiction de l'essai ARDA (Anomalies de la répartition des dépôts adipeux chez les patients infectés par le VIH) qui

¹ Un dossier complet est disponible sur le site Internet.^[1]

² A l'heure où nous rédigeons cet article, nous ne sommes pas en mesure d'apporter davantage d'informations concernant le devenir de ces amendements. Bien évidemment, nous avons poursuivi notre travail de lobbying auprès du Sénat et espérons vivement qu'il portera ses fruits.

prévoyait pour les patients inclus une anesthésie générale (dont on connaît les risques vitaux) pour les besoins de la recherche, dans une étude sans bénéfice individuel direct (BID). Le CCPPRB avait accepté l'essai ; la DGS, manquant de vigilance, ne s'était pas opposée à sa mise en place et avait « perdu » le protocole. Sans l'intervention des associations, cet essai inacceptable aurait eu lieu. La participation des associations au CCPPRB aurait certainement permis d'éviter un tel dysfonctionnement et cet avis favorable incompréhensible.

Lorsque nous avons voulu défendre notre point de vue auprès du CCPPRB et de la DGS, nous avons rencontré d'importantes difficultés : le recours a été long, laborieux, nous rappelant combien il est difficile, pour les associations représentant les malades, de se faire entendre.

Cette « affaire ARDA » et d'autres exemples d'impuissance face à l'opacité des CCPPRB, ainsi que la conviction qu'un projet de recherche ne peut être évalué sur le plan éthique sans l'avis des premiers concernés – les patients –, nous ont incités à demander que la participation des malades aux Comités de Protection des Personnes (CPP) soit inscrite dans la loi. Dans le projet de révision de loi Huriet, les CCPPRB sont remplacés par les CPP.

Par ailleurs, la loi sur les droits des malades du 4 mars 2002 a placé les patients au cœur du système de santé et leur a reconnu un rôle primordial d'« acteurs » au sein de ce système. La loi sur la recherche biomédicale ne peut être en contradiction ou en retrait par rapport à la loi du 4 mars.

Cette proposition – la participation des malades aux CPP – a été reprise par le gouvernement qui a déposé un amendement en ce sens, voté en première lecture au Parlement.

2. La transparence de la recherche biomédicale française

La directive européenne relative aux essais cliniques et le projet de loi français relatif à la politique de santé publique prévoient la création d'une base de données sur les recherches biomédicales. Il s'agit là d'une initiative que nous saluons, mais à la condition, bien évidemment, que la base de données considérée soit accessible au public et comporte toutes les données nécessaires à l'information des patients !

Par ailleurs, l'autorité compétente doit fournir aux associations qui le demandent l'intégralité du protocole de recherche. En effet, dans un domaine aussi sensible que celui de la recherche biomédicale, la transparence est un principe incontournable, une condition *sine qua non* de la protection des personnes qui se prêtent aux recherches. Notre travail au sein du TRT-5 nous l'a souvent démontré.

Ces trois propositions ont été retenues par des députés ; les amendements correspondants ont été déposés et votés en première lecture.

Cependant, nous estimons également nécessaire l'exhaustivité de la base de données : toutes les recherches, sans exception, doivent y figurer ; rien ne justifie qu'un promoteur puisse s'opposer à la diffusion de l'information relative à la recherche qu'il promeut dans cette base. Notre expérience de défense des intérêts des malades nous autorise à affirmer que l'exigence de « secret industriel », brandie comme un droit inaliénable par les firmes pharmaceutiques, est relative et doit surtout être examinée au regard d'autres intérêts comme les exigences de santé publique et les droits des patients. Nous avons donc soutenu un amendement allant dans le sens d'une totale transparence, qui a été rejeté par les députés, précisément à cause du « secret industriel ».

3. L'intelligibilité des notices d'information destinées aux patients

Nous illustrerons notre propos par un extrait d'une notice d'information destinée aux patients susceptibles d'entrer dans un essai mené par Bristol-Myers Squibb. La notice date de janvier 2002 ; l'étude porte sur le Sarcome de Kaposi (SK) :

« Le mécanisme physiopathologique du SK implique une prolifération endothéliale vasculaire et une formation rapide de nouveaux vaisseaux sanguins (la néoangiogenèse). Les métalloprotéinases (MMP) sont des enzymes favorisant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et donc l'extension des lésions tumorales. Les MMP-2 et MMP-9 sont des métalloprotéinases très impliquées dans la néoangiogenèse du SK. »

Et c'est en lisant cette information que le patient était censé prendre une décision éclairée !?

Le consentement éclairé des personnes incluses dans la recherche est un élément essentiel sans lequel la recherche ne peut être considérée éthique. Mais le consentement ne peut être « éclairé » que si l'information donnée aux personnes dans la notice prévue à cet effet est intelligible, c'est là une condition nécessaire mais non suffisante. Pourtant, bien souvent, les notices ne sont que du « copier-coller » des protocoles d'essais, qui semblent fréquemment eux-mêmes des traductions littérales (et donc très insatisfaisantes) d'une version anglaise originale ; les termes employés relèvent du jargon médical et ne conviennent pas aux malades – qui ne possèdent pas nécessairement de formation médicale –, comme l'illustre parfaitement l'exemple cité ci-dessus. C'est pourquoi nous avons demandé à ce que l'intelligibilité de l'information donnée dans la notice soit évaluée par le CPP, au même titre que sa pertinence et son exhaus-

tivité. Cette proposition n'a pas été retenue en première lecture au Parlement.

4. La prise en charge au terme de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche

En France, 36 personnes en échec thérapeutique avancé ont été incluses dans l'essai de phase III du T-20, médicament de dernier recours, destiné aux malades du sida en échec thérapeutique, avant d'être secondairement exclues de cet essai, pour les besoins de la recherche (elles ne correspondaient pas aux stricts critères d'inclusion), et non pour des raisons médicales. Parmi les personnes exclues, celles qui avaient un besoin vital de T-20 ont finalement eu accès à ce produit après plus de 6 mois d'attente et d'angoisse, et uniquement grâce à la pression exercée par les associations sur la firme pharmaceutique. L'impossibilité d'accès au produit en cas d'exclusion de l'essai n'était pas mentionnée dans la notice d'information. Cette situation, qui consiste à proposer au malade une alternative thérapeutique et l'espoir qui l'accompagne, pour finalement lui refuser la première et lui reprendre le second, est inacceptable. Le Conseil National du Sida a d'ailleurs dénoncé ces pratiques dans un de ses récents avis.^[2]

Nous estimons que les modalités de prise en charge en cas d'exclusion de la recherche doivent être précisées dans la notice d'information au patient, dès lors qu'une telle prise en charge est nécessaire dans l'intérêt des personnes incluses, et non seulement « le cas échéant » comme le prévoit le projet de loi, c'est-à-dire lorsqu'elle a été prévue par le promoteur. Cet amendement a été voté en première lecture au Parlement.

Toutefois, nous pensons, bien au-delà, qu'il relève de la responsabilité des promoteurs et des investigateurs de permettre l'accès au produit évalué à une personne contrainte de quitter l'essai, si cet accès est vital pour elle. Nous avons donc formulé la proposition suivante, qui n'a pas encore été déposée sous forme d'amendement au Parlement :

« Si une personne incluse dans un essai sur un produit d'investigation qui constitue le seul moyen d'améliorer son pronostic vital menacé, est exclue de l'essai faute de correspondre aux critères d'inclusion, et non pour des raisons médicales liées à sa propre santé, le promoteur lui assure l'accès au médicament dans le cadre d'un autre essai ou d'une autorisation temporaire d'utilisation. »

L'issue du lobbying que nous menons sur cette question est très incertaine, car cela fait des années que nous tentons d'améliorer le recours à l'accès compassionnel en travaillant à la fois sur les plans réglementaires et éthiques. Ces efforts sont restés vains pour l'instant. Nous ne perdons pas espoir pour

autant ; nous avons dûment soutenu cette proposition lors de notre lobbying auprès du Sénat.

5. Les études non interventionnelles doivent entrer dans le champ d'application de la loi

En 2002, alertée par le TRT-5, l'agence de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) a demandé au laboratoire Abbott de modifier de façon substantielle la cohorte Kaleobs mise en place pour étudier l'observance au médicament Kaletra® (lopinavir/ritonavir). Cette étude constituait une incitation à la prescription pour les médecins, qui recevaient un Palm Pilot en cadeau lorsqu'ils participaient à l'étude (ce qui nécessitait, cela va sans dire, d'avoir des patients sous Kaletra®). Le risque de voir Kaletra® prescrit à une personne pour laquelle ce médicament ne correspondrait pas à une prise en charge optimale était alors réel.

Cet exemple, et d'autres « essais de marketing » auxquels nous avons été confrontés, nous mènent à penser que les études non interventionnelles doivent être soumises au même processus d'évaluation scientifique et éthique que les autres recherches. L'exception prévue dans le projet de loi actuel n'est pas justifiée.

En effet, les études « non interventionnelles » doivent être soumises aux mêmes procédures d'évaluation scientifique que les autres projets et obéir aux mêmes règles de méthodologie, de pertinence scientifique, etc. Sans évaluation par les CPP, aucune instance n'évalue ces projets, ce qui laisse le champ libre à une recherche inutile, voire nuisible pour les malades, masquant bien souvent des intérêts commerciaux.

Par ailleurs, l'absence d'évaluation scientifique a des implications éthiques : « Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique » (Parole de Jean Bernard, ancien président du comité consultatif national d'éthique [CCNE] des sciences de la vie et de la santé). Peut-on accepter que des patients perdent leur temps à remplir des questionnaires (d'observance ou de qualité de vie par exemple), que des médecins perdent leur temps à remplir des dossiers, que des milliers ou des millions d'euros soient dépensés, sans que cela aboutisse à un progrès de la connaissance, et donc de la prise en charge des malades ? Les recherches non pertinentes scientifiquement sont un gaspillage que nous ne pouvons cautionner.

Enfin, une évaluation éthique des projets est nécessaire, parce que le caractère « non interventionnel » de certaines recherches est sujet à caution. En effet, la mise en place de cohortes « observationnelles » par les firmes pharmaceutiques constitue bien souvent une stratégie permettant d'inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de nouveaux médicaments encore peu connus, juste après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il appartient donc aux CPP de vérifier que ces

études sont effectivement « non interventionnelles » et ne provoquent pas de modification de la prise en charge pour les personnes en amont de leur inclusion.

6. Conclusion

Au moment du débat au Parlement, plusieurs membres du TRT-5 ont travaillé avec des assistant(e)s parlementaires. L'une d'entre eux nous a confié que les seuls députés présents dans l'hémicycle lors du débat sur la loi relative à la politique de santé publique étaient... les médecins de formation. Cela laisse songeur.

Notre expérience contraste avec la réalité de l'hémicycle. L'histoire de l'épidémie de VIH/sida a en effet été marquée par l'appropriation du savoir médical par les malades, leur irruption dans un cercle fermé de spécialistes. Cette appropriation du savoir s'est accompagnée d'une analyse nouvelle, d'une « expertise » – le mot est lâché – autre, différente de celle produite par les spécialistes – cliniciens ou chercheurs – du domaine, d'une expertise de « patients ». Loin de se juxtaposer aux expertises existantes, l'expertise des patients vient les nourrir d'enjeux différents, les complète en leur apportant une dimension supplémentaire.

En nous attelant à la révision de la loi Huriet, nous avons voulu montrer que l'analyse que les patients font du fonction-

nement de la recherche est pertinente, enrichissante et véritablement source de progrès pour la recherche thérapeutique. Nous savons que, si nos revendications – pour la protection des personnes, pour davantage de transparence, pour le respect de l'éthique, etc. – trouvent une traduction dans la loi, elles contribueront demain à améliorer la qualité de la recherche biomédicale, que celle-ci soit d'initiative privée ou publique.

Enfin, compte tenu des difficultés rencontrées lors de nos années d'existence, nous nous devons d'agir au moment de la révision de la loi Huriet, d'aller jusqu'au bout, jusqu'au vote de la loi, pour les personnes vivant avec le VIH que nous représentons, mais également pour toutes les personnes atteintes de pathologies graves se prêtant à la recherche.

Références

1. Groupe Interassociatif TRT-5. Commentaires et propositions sur le projet de révision de la Loi Huriet-Sérusclat. Chapitre II. Available from URL: <http://www.aides.org/illustration/5/1562.pdf> [Accessed 2004 Aug 19]
2. Avis suivi de recommandations du Conseil national du sida. L'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VIH de personnes en situation des multi-échec thérapeutique. Available from URL: http://www.cns.sante.fr/html/avis/rapports_pdf/02_11_12_ethique_recherche.pdf [Accessed 2004 Aug 19]

Correspondance et offprints : *Véronique Collard*, TRT-5, Tour Essor, 14 rue Scandicci, 93508 Pantin Cedex, France.

E-mail : vcollard@aides.org