

La recherche dans l'attaque cérébrale

Comment être acteur de la recherche dans l'attaque cérébrale

Pourquoi et comment faire des essais thérapeutiques dans l'attaque cérébrale ?

Un essai thérapeutique dans l'attaque cérébrale a pour but de mesurer le bénéfice qu'un nouveau traitement apporte au malade. L'objectif est de trouver des moyens d'éviter de faire une première attaque cérébrale (prévention primaire) ou de prévenir une rechute (prévention secondaire), ou encore d'en réduire les conséquences lorsque l'attaque cérébrale vient de se produire.

Par exemple, si l'attaque cérébrale est la conséquence d'un caillot de sang qui bouche une artère du cerveau empêchant le sang d'arriver normalement au cerveau, on peut espérer que l'utilisation très précoce d'un médicament qui dissout ce caillot permettra à nouveau au sang d'arriver au cerveau et que la paralysie disparaîtra. La capacité de ce médicament à dissoudre le caillot, sans abîmer le cerveau, à rétablir la circulation sanguine normale dans le cerveau et à améliorer la paralysie (voire à la guérir) doit être vérifiée par un essai thérapeutique.

Le bénéfice du traitement au niveau individuel est difficile à mesurer car chaque individu a une évolution qui lui est propre. Lorsqu'un patient guérit après la prise d'un médicament, la tendance naturelle est d'attribuer le bénéfice de la guérison à ce médicament. Mais cette heureuse évolution est-elle due au traitement ou à autre chose ? Le patient n'aurait-il pas de toute façon guéri spontanément s'il n'avait pas reçu ce médicament ? Chaque individu a des particularités propres telles que âge, sexe, maladies associées, etc. C'est pour cela qu'un grand nombre de malades est nécessaire pour mesurer l'effet d'un traitement. Ce groupe de malades doit avoir des caractéristiques communes qui ren-

dent probables qu'ils tireront bénéfice du traitement s'il s'avère efficace à la fin de l'essai.

Pour démontrer l'effet d'un traitement en particulier, il est souvent nécessaire d'avoir au départ deux groupes de malades identiques. Après tirage au sort, l'un reçoit le nouveau traitement à l'essai et l'autre le traitement de référence, ou un placebo s'il n'y a pas de traitement de référence dans ce domaine. Les deux groupes ne diffèrent alors que par le traitement qu'ils reçoivent. Si l'évolution de ces deux groupes est différente, on conclura que cela est vraisemblablement du fait du nouveau traitement.

L'effet du traitement est jugé sur le nombre de patients dans chacun des deux groupes qui n'ont pas eu d'attaque ou de rechute ou qui ont guéri. Le choix du critère sur lequel on va juger de l'efficacité du traitement est important. Il faut qu'il ait un sens par rapport à l'évolution de la maladie, aussi bien aux yeux des médecins que des malades. Pour être sûr de bien mesurer l'effet du nouveau traitement, il est important que ni le médecin et ni le malade ne sachent si le traitement que le patient prend est le nouveau traitement ou le traitement de référence. Pour cela les deux traitements ont exactement la même apparence. On attribue un numéro de traitement au patient, qu'il gardera tout au long de l'étude et, à la fin, le numéro du traitement indiquera si c'était le nouveau traitement à l'essai ou le traitement de référence qu'il prenait.

Pour éviter que durant l'essai le malade qui a accepté d'y participer ait une perte de chance, chaque essai thérapeutique est suivi par un groupe d'experts indépendants dont la mission est d'interrompre l'essai si une perte de chances apparaît pour un groupe, soit en raison de l'efficacité importante du nouveau traitement que l'on essaie, soit à cause d'un effet négatif éventuel de ce nouveau traitement.

L'essai thérapeutique permet le progrès médical. Y participer représente pour le malade une manière d'accéder personnellement à des nouveaux traitements en cours de développement, potentiellement plus efficaces que les anciens, et d'améliorer le futur des autres malades.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ? Pourquoi et comment y participer ?

La recherche est indispensable au progrès des soins. Lorsque la recherche concerne la santé humaine, les thérapeutiques issues de cette recherche ne peuvent être utilisées sans que leur efficacité et leur sûreté d'utilisation aient été prouvées auparavant. Ces recherches peuvent concerner aussi bien des médicaments que des matériels, des examens médicaux, des caractéristiques héréditaires, des méthodes diagnostiques, que des modes opératoires, c'est-à-dire les méthodes diagnostiques qui permettent d'identifier les maladies et les produits qui permettent de les soigner.

Lorsque les essais conduits sur des cellules isolées, puis sur des animaux, ont permis de montrer qu'il était possible de passer à une expérimentation chez l'homme, ces essais sont conduits sur des personnes informées, volontaires et ayant donné leur accord par écrit.

Dans une première phase, il est fait appel à des personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie que l'on souhaite étudier, car il s'agit d'abord d'étudier le devenir du produit dans l'organisme et les doses tolérées. Ensuite, ces thérapeutiques sont testées sur des personnes qui ont eu une attaque cérébrale.

L'essai thérapeutique constitue la dernière étape des recherches avant le passage en routine d'un médicament ou d'un matériel. Il s'agit donc de recherches scientifiques ("ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique") sur l'être humain résultant d'une préparation approfondie de la part des chercheurs, ce qui en garantit la qualité. Elles sont encadrées en France par la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 modifiée, afin qu'elles se déroulent dans les meilleures conditions de sécurité et dans le respect de règles éthiques.

Les projets de recherche sont soumis aux CCPPRB (Comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) qui s'assurent que les organisateurs des recherches sont bien qualifiés, que ces recherches sont utiles et ne présentent pas de risques importants pour les volontaires sains et les malades. Leur fonction primordiale est de vérifier que la protection des personnes et leur information sont assurées. Ces comités sont constitués de personnes qualifiées dans les domaines médical, éthique, social et juridique. Ce n'est qu'avec l'accord de ce comité que l'essai thérapeutique pourra débiter.

En participant à des essais thérapeutiques, les personnes volontaires deviennent des acteurs de la recherche, car, sans elles, ce type de recherche ne pourrait avoir lieu. La loi a prévu qu'elles soient informées afin qu'elles puissent choisir de participer ou non à ces recherches.

Cependant, l'information ne peut être complète et efficace que si les personnes lisent attentivement les documents qui leur sont remis et n'hésitent pas à poser des questions au médecin qui leur a proposé de participer à ces recherches, mais aussi, si elles le souhaitent, à leur médecin traitant. Elles peuvent alors décider de participer ou non aux recherches en toute connaissance de cause. En outre, elles peuvent interrompre leur participation à tout moment sans avoir à se justifier. Il est cependant souhaitable qu'elles préviennent l'équipe de leur décision en raison des conséquences médicales éventuelles (il peut être par exemple nocif d'interrompre brutalement un traitement) et pour permettre à l'équipe d'organiser la suite de la recherche sans leur participation.

Il est bien évident que l'acceptation ou le refus de participer à une recherche thérapeutique ne change rien à l'engagement des équipes médicales aux côtés des malades pour les aider à guérir.

L'acceptation de participer à une recherche est un acte volontaire et peut permettre de profiter très tôt des avancées de la science. Elle est de toute façon un acte utile à la communauté humaine.

Développement d'un nouveau médicament

Avant d'être disponible en pharmacie, tout nouveau médicament doit subir un long processus qui durera plusieurs années afin de s'assurer qu'il est efficace, bien toléré et sûr. L'essai thérapeutique chez l'homme est la dernière étape des recherches avant la commercialisation du produit (figure).

LES PREMIERS TESTS

L'histoire d'un médicament commence au laboratoire où le produit actif est soit isolé à partir d'une matière première naturelle (une plante par exemple), soit fabriqué chimique-

ment. Il est alors conditionné (comprimé, injection, etc.) pour être ensuite testé sur des cellules, puis chez l'animal. Cette étape permet de déterminer si la nouvelle molécule n'est pas toxique (effets secondaires immédiats ou à plus long terme, effets délétères sur la descendance de l'animal) et si elle semble efficace. C'est seulement s'il passe avec succès ces épreuves que le produit sera testé chez l'homme, d'abord chez des volontaires sains, puis chez des volontaires malades. C'est l'essai thérapeutique. Si les études sont concluantes chez l'homme, la molécule devient médicament. Il est présenté à un organisme, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé), qui donnera ou pas l'autorisation de mise sur le marché après avoir évalué son rapport bénéfice/risque et son ASMR (Amélioration du service médical rendu, classée de 1 à 5) par rapport aux médicaments déjà existants (tableau).

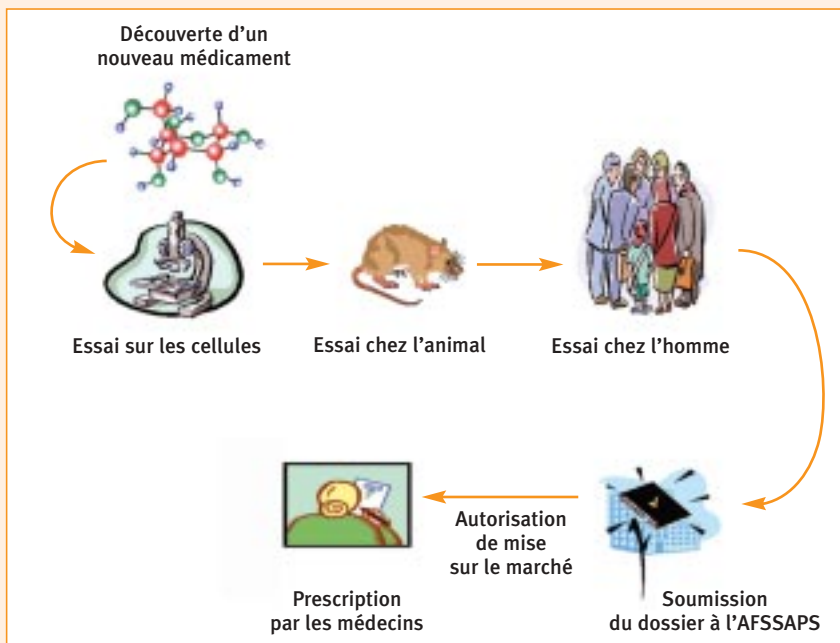


Figure. Développement d'un médicament : du laboratoire à la pharmacie, 10 à 15 ans d'études et d'expérimentations s'écoulent ! (AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Tableau. Échelle d'ASMR (par indication, par comparaison).

- I : Progrès thérapeutique majeur
- II : Amélioration importante en termes d'efficacité ou de tolérance
- III : Amélioration modeste en termes d'efficacité ou de tolérance
- IV : Amélioration en termes d'acceptabilité, d'observance
- V : Absence d'amélioration

L'ESSAI THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'HOMME

Le développement d'un médicament chez l'homme comprend quatre phases. La première administration se fait chez les volontaires sains (phase I). Elle essaie de déterminer le devenir du médicament dans l'organisme et apprécie sa tolérance. Au cours de la phase II, on donne le médicament aux volontaires malades afin de déterminer, d'une part, quelle sera la dose efficace, le rythme des prises et quelle est sa tolérance, et, d'autre part, si le médicament a un effet bénéfique sur la maladie. Mais ce sont les essais thérapeutiques de phase III qui déterminent si le médicament est réellement efficace. Le plus souvent, il s'agit de tester ce médica-

ment soit contre un produit inactif (appelé placebo) si aucun traitement n'existe pour la maladie, soit contre le médicament le plus actif disponible sur le marché (appelé médicament de référence). Deux groupes de malades sont constitués, l'un recevra la nouvelle molécule, l'autre le placebo (ou le médicament de référence), l'administration se fait par tirage au sort. Pour juger de l'efficacité d'un produit de façon objective, ces essais sont généralement réalisés en double aveugle, c'est-à-dire que ni

le malade ni le médecin ne savent lequel des deux est prescrit. À la fin de l'étude, on pourra dire si le nouveau médicament est efficace et quels sont ses principaux effets secondaires. C'est alors qu'il recevra ou non l'autorisation pour sa commercialisation et son degré d'ASMR après l'évaluation de l'AFSSAPS. Après sa mise sur le marché, le médicament peut encore faire l'objet d'études (phase IV) pour préciser les indications thérapeutiques du produit.

Ce qu'il faut savoir sur les essais thérapeutiques

- Ils sont obligatoires pour faire avancer la recherche et trouver de nouveaux médicaments.
- Ils vous donnent l'occasion de bénéficier plus tôt d'un nouveau médicament potentiellement plus efficace que les autres.
- Votre participation est volontaire : il n'y a pas d'obligation, et votre refus n'entraîne aucune conséquence sur la poursuite de vos soins.
- Avant d'accepter de participer, vous pouvez demander toutes les informations nécessaires au médecin responsable de l'essai ou à votre médecin traitant.
- Vous êtes libre de sortir de l'essai à tout moment et sans vous justifier.
- Au cours de l'étude, vous pouvez joindre à tout moment le médecin responsable de l'essai.

Le consentement éclairé du malade à la recherche

LA RECHERCHE EN MÉDECINE EST ENCADRÉE PAR LA LOI

Les avancées médicales thérapeutiques sont possibles grâce aux expérimentations. Ces recherches biomédicales ou "Essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales" (art. L.1121-1 du code de la Santé publique) sont réglementées en France par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi "Huriet-Sérusclat", du nom des deux sénateurs qui en ont pris l'initiative. Entrent dans le cadre de cette loi toutes les recherches, sur une personne vivante ou en

état de mort cérébrale, qui impliquent une modification de la prise en charge médicale habituelle.

Cette loi a pour objectif premier de protéger les personnes à qui l'on propose de participer à ces recherches biomédicales.

La loi interdit qu'une recherche puisse être menée sur un être humain à son insu, ou à l'insu des personnes qui ont autorité sur elle, s'agissant d'une personne mineure ou incapable. Le chapitre II de la loi précise que, le consentement libre, éclairé et exprès du malade doit être recueilli par écrit, préalablement à la réalisation de la recherche sur la personne, par un médecin, ou à défaut doit être attesté par un tiers indépendant du médecin.

LE DOCUMENT D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Le document d'information et de consentement est réglementé par cette loi et doit comprendre plusieurs types de renseignements et paragraphes obligatoires.

Il est généralement rédigé par les médecins qui prennent l'initiative de la recherche. Il comprend des données spécifiques sur la recherche proposée, telles que le titre du protocole de recherche, la raison et l'objectif de la recherche ou de l'essai thérapeutique, la description du déroulement de l'étude (par exemple s'il est prévu d'avoir plusieurs groupes de traitement différents, et comment les malades seront répartis dans tel ou tel groupe), les actes pratiqués, leur fréquence et la durée de la participation du malade à l'étude. Toute personne doit pouvoir comprendre que c'est le tirage au sort (et non le médecin) qui décidera dans lequel des deux groupes de traitement elle sera placée, et qu'elle sera traitée par un nouveau produit dont le nom lui sera fourni ou par un produit de référence plus ancien, nominalement cité, ou un placebo.

La notice d'information doit aussi expliquer les bénéfices qui sont attendus pour les personnes participantes, énumérer les contraintes résultant d'examens ou du déroulement de l'étude ainsi que les risques prévisibles encourus. Elle doit souligner les principaux risques connus, leur fréquence et leur sévérité.

L'organisme public ou la société (pharmaceutique le plus souvent) qui a pris l'initiative de l'étude (appelé "promoteur de l'étude") en assume la responsabilité devant les autorités sanitaires et doit contracter une assurance en responsabilité civile pour le protocole de recherche. Le document remis au participant doit donner l'identité du promoteur et mentionner l'existence du contrat d'assurance couvrant les éventuelles conséquences de la recherche.

Un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) indépendant et pluridisciplinaire donne un avis sur la pertinence de l'étude avant le début de la recherche. Son rôle est prépondérant car il évalue l'étude sur le plan éthique et examine concrètement les termes contenus dans la notice d'information et de consentement proposée pour les participants. Avant de donner un avis favorable, un CCPPRB s'assure que les mots utilisés sont compréhensibles et dans un langage commun et dépourvu de jargon médical, ou il demande l'ajout d'explications. La notice d'information et de consentement doit contenir le nom du CCPPRB consulté et la date de l'avis favorable qu'il a rendu. L'autorité sanitaire compétente, lorsqu'elle reçoit la déclaration initiale

de la recherche peut aussi demander des modifications. Le document d'information et de consentement doit informer les participants d'une possibilité d'arrêt prématuré, décidé par l'équipe de pilotage (médecins ou promoteur), voire par les autorités de santé, si des faits remettant en question la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche surviennent pendant le déroulement de l'étude.

Depuis l'adoption de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, la notice doit informer la personne qui a participé à une recherche biomédicale qu'elle aura la possibilité de recevoir les résultats de l'étude.

Le consentement doit être donné librement, c'est-à-dire que la personne doit pouvoir exprimer son refus de participer sans que cela change l'attitude du médecin à son égard. De plus, la personne qui a accepté de participer doit savoir qu'elle peut se retirer du protocole à tout moment et sans avoir à se justifier.

QUI SIGNE LE CONSENTEMENT

Le consentement est dit exprès car il est attesté par la signature datée de la personne donnant son consentement à participer à cette recherche pour elle-même (ou un tiers dans les cas prévus par la loi) et par la signature du médecin qui a recueilli le consentement. Les Bonnes Pratiques Cliniques préconisent que le document soit réalisé en trois exemplaires originaux (tripliqués), dont un doit être gardé 15 ans par le médecin investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.

Lorsque l'intervention thérapeutique doit être réalisée en urgence et que la personne concernée n'est pas en état d'exprimer son souhait, la loi française prévoit que le médecin soit autorisé à appliquer le protocole de recherche sans le recueil du consentement personnel, lorsque l'étude présente un bénéfice thérapeutique pour les malades. Mais il recueillera celui d'un membre de la famille ou d'une personne de confiance préalablement désignée par le patient, présente au moment de la prise de décision d'inclusion dans le protocole. Si le malade n'est pas accompagné, il sera inclus sans recueil de consentement. Toutefois la loi exige que, dès que possible, le médecin explique au patient le protocole et lui présente un document d'information et, en cas d'accord,

une notice de consentement pour la poursuite de sa participation audit protocole.

Le consentement de participation autorise aussi par la signature du malade que les données le concernant soient collectées et exploitées sur support informatique. Ces données contenues dans un fichier informatique doivent être traitées de façon confidentielle et selon les règles de la **Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)**. Le fichier informatique doit faire l'objet d'une déclaration à la CNIL. La personne doit être informée qu'elle peut d'emblée refuser cette utilisation et qu'elle peut exercer à tout moment un droit d'accès aux données saisies la concernant et demander des rectifications.

Le consentement doit contenir les coordonnées du médecin auquel la personne pourra s'adresser au cours de la recherche biomédicale.

En cours de participation, les personnes sont parfois amenées à signer de nouveaux documents si des changements dans la prise en charge non prévus lors de la signature du premier consentement sont décidés pendant le déroulement de l'étude. Ces documents doivent en expliquer la raison et les conséquences.

La notice d'information et de consentement cimente la relation entre les soignants et les patients dans leur engagement dans une recherche biomédicale, pour une amélioration de la santé de l'être humain.

Quels droits pour les patients ?

Le droit de la santé repose sur un principe intangible : aucun soin ne peut être pratiqué sans le consentement éclairé de la personne.

Lorsqu'il ne s'agit pas de thérapie courante, mais de procédés s'inscrivant dans une recherche, la règle du consentement est renforcée pour que soient garanties la liberté du patient et sa sécurité.

La loi du 20 décembre 1988 crée deux types de garanties.

DES GARANTIES GÉNÉRALES

L'essai des thérapeutiques nouvelles est indispensable à toute idée de progrès. Mais encore faut-il que ces essais se situent dans un cadre scientifiquement établi.

La loi vise à garantir le sérieux scientifique de l'essai :

- la recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et doit être précédée d'une première expérimentation non clinique ;
- le promoteur de la recherche doit évaluer le risque encouru par les personnes et ce risque doit être suffisamment connu et limité ;

- la recherche doit viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Ainsi doit-il exister un seuil de sérieux et de qualité pour qu'un procédé de recherche soit admis à l'expérimentation.

En outre, la loi entoure ces expérimentations de garanties :

- quant à la compétence du médecin ;
- quant aux conditions matérielles et techniques de réalisation.

L'objectif est qu'il n'existe aucun doute sur la rigueur scientifique et la sécurité des personnes.

Enfin, et c'est un élément décisif, le médecin qui entend procéder à une expérimentation ne peut agir seul. Il doit préalablement requérir l'avis d'un comité indépendant, le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Il soumet à ce comité un dossier complet, justifiant le bien-fondé de la démarche et l'absence de risque pour le patient. Le comité a la possibilité d'interroger le chercheur s'il s'estime insuffisamment éclairé.

DES GARANTIES INDIVIDUELLES

Ce cadre déjà très sécurisé pour le patient est complété par une démarche individuelle, adaptée à la personne du patient, de telle sorte que celle-ci puisse sereinement apprécier la situation.

Ainsi, il doit être soumis au patient un document écrit, accompagné d'explications orales précisant :

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

– l'avis rendu par le comité consultatif.

Enfin, disposition très importante, la personne peut librement :

- refuser de participer à une recherche ;
- retirer son consentement à tout moment sans recourir aucune responsabilité.

Quelles responsabilités pour le médecin ?

Le code de la santé publique permet de sanctionner les praticiens qui commettent des fautes dans leur pratique professionnelle. S'agissant de la recherche biomédicale, tout a été fait pour prévenir cette responsabilité, en encadrant l'activité médicale et en offrant au patient des recours très efficaces.

LA RESPONSABILITÉ DÉONTOLOGIQUE

Le médecin responsable de la recherche engage sa responsabilité professionnelle. Il doit respecter un certain nombre de règles, dont la violation pourra être sanctionnée soit par le conseil de l'Ordre, soit par l'établissement au sein duquel il exerce.

En ce sens, la loi, s'agissant de la recherche biomédicale, a précisé le cadre général d'intervention du médecin. L'objet de ces règles est d'abord d'assurer la sécurité du patient. Mais elles sont autant de contraintes pour les médecins qui ne peuvent prendre le risque d'écarter ou de minorer leur importance sans remettre alors en cause leur carrière professionnelle. Cet encadrement législatif est une première garantie.

LA RESPONSABILITÉ CIVILE

En règle générale, la responsabilité civile d'un médecin, qui permet l'indemnisation des vic-

times, n'est engagée que si le patient parvient à apporter la preuve d'une faute du médecin. S'agissant des essais pratiqués dans le cadre de la recherche, la loi a institué un système favorable aux victimes avec un régime de responsabilité sans faute.

Le simple fait que survienne un dommage à la victime crée un droit à indemnisation sans qu'il soit nécessaire de démontrer l'existence d'une faute. Les structures qui pratiquent ces recherches doivent d'ailleurs souscrire une assurance spéciale à cet effet. Ainsi, il existe pour le patient un interlocuteur direct, l'assureur de la structure hospitalière, qui indemnise tout dommage sans qu'il ne soit nécessaire de prouver la faute du médecin. L'avantage pour les patients est considérable.

LA RESPONSABILITÉ PÉNALE

Le cadre législatif mis en place a d'abord pour objet d'assurer une bonne qualité des recherches mais le législateur a également prévu des possibilités de sanctions pénales à l'encontre des praticiens. La loi est certainement incitative et encourage à respecter les bonnes pratiques, mais elle rappelle également qu'en cas de manquement, des sanctions pénales sévères peuvent être prononcées.

LA RESPONSABILITÉ PROFESSIONNELLE

Les recherches ne peuvent être pratiquées que dans des établissements bénéficiant d'un agrément. Les manquements observés sont susceptibles de remettre en cause cet agrément, alors même qu'il n'a pas été observé de dommage pour le patient. On retrouve ici la préoccupation constante de la loi : une garantie de sérieux et de sécurité du patient.